

Farmacopea Argentina

VOLUMEN II



**FARMACOPEA
ARGENTINA**

SÉPTIMA EDICIÓN



Farmacopea Argentina

VOLUMEN
II

FARMACOPEA ARGENTINA

SÉPTIMA EDICIÓN



Ministerio de Salud de la Nación

Secretaría de Políticas, Regulación e Institutos

ANMAT

Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica

INAME

Instituto Nacional de Medicamentos

FARMACOPEA ARGENTINA

SÉPTIMA EDICIÓN

Presidente de la Nación

Dra. Cristina Fernández de Kirchner

Jefe de Gabinete de Ministros

Dr. Juan Manuel Abal Medina

Ministro de Salud de la Nación

Dr. Juan Luís Manzur

Secretaría de Políticas, Regulación e Institutos

Dr. Gabriel Eduardo Yedlin

Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica

Dr. Carlos A. Chiale

Instituto Nacional de Medicamentos

Farm. Rodolfo H. Mocchetto

**FARMACOPEA
ARGENTINA**

SÉPTIMA EDICIÓN

VOLUMEN
II

COMISIÓN PERMANENTE
FARMACOPEA ARGENTINA

Comisión Permanente de la Farmacopea Argentina

PRESIDENTE: Dr. Carlos A. Chiale

DIRECTOR EJECUTIVO: Bioq. y Farm. Héctor Giuliani

SECRETARÍA TÉCNICA:

Farm. Melina I. Assalone

Farm. Melina A. Dal Mas

Farm. María Celeste De Angelis

VOCALES:

Dr. Sem M. Albónico

Dr. Daniel Allemandi

Dr. Arnaldo Luis Bandoni

Dr. Pablo Bazerque

Dra. Clyde Carducci

Dr. Mario A. Copello (†)

Dr. Miguel D' Aquino

Dr. Juan M. Dellacha

Dra. Graciela Ferraro

Dr. Teodoro S. Kaufman

Dra. Marcela Longhi

Dr. Eloy Mandrile (†)

Dr. Rubén Manzo

Dra. Eugenia Olivera

Dra. Cristina Ortiz

Dra. María Teresa Pizzorno

Dr. Edgardo Poskus

Dra. Maria Praturlon

Dr. Modesto Rubio

Dr. Norberto A. Terragno

Dra. María Guillermina Volonté

COMPOSICIÓN DE LAS SUBCOMISIONES TÉCNICAS DE LA FARMACOPEA ARGENTINA

Aguas y Soluciones Parenterales de Gran Volumen

Achilli, Estela; Bichman, Mario; Colombari, Daniel; Cravzov Alicia; Duda, Guillermo; Fiore, Esteban; Menéndez Viviana; Neder, Jorge; Nista, Liliana; Petracca, Antonia; Ploder, Peter; Silveti, Omar Alfredo; Szyszkowsky, Juiz Rubén; Vedoya, Gabriela Silvia.

Biodisponibilidad, Bioequivalencia y Equivalencia Farmacéutica

Bignone, Inés; Bolaños, Ricardo; Bramuglia, Guillermo; Abalos, Ivana; Debattista, Gabriela; De Leone, Héctor (†); Giarcovich, Silvia; Granero, Gladys; Niselman, Ada Viviana; Pano, Viviana; Pesce, Graciela; Pesce, Guido; Peretti Mariana; Rey, Andrea; Romañuk Carolina; Seoane, Martín; Sperandeo, Norma; Steeman, Gabriela; Torres, Adriana; Viñas, María Alicia.

Colorantes, Excipientes y Aditivos

Brunet, Noemí; Bustos, Mónica; Ciura, Juan M. Emilio; Corseti, Héctor; Dabbene, Viviana; Dobrecky, José; Ferrari, Jorge; Jacobi, Carlos; Rivas, Viviana; Rubio García, Rodolfo; Taschetti, Mabel; Trokán, Francisco; Vallese, María Cristina.

Controles Toxicológicos

Araldi, Héctor (†); Bindstein, Edith; Bulgach, Delia; Cereceto Marina, Fulginiti, Ana Susana; Gruñeiro, Elena; López, Clara; Pazos, Liliana; Pico, José Carlos; Quiroga, Pablo; Rodriguez Carolina, Rodriguez Yanina; Roses, Otmaro; Salseduc, Marta; Santiesteban, Raquel.

Estabilidad y Envases

Ariosti, Alejandro; Blanco, Mirta; Briñon, Margarita; Gorisknik, Adriana; Gruc, Olga; Alejandra; Mandrile, Alejandra; Nudelman, Norma; Pico, Guillermo; Pilatti, Carina; Riera, Mónica; Spinetto, Marta; Sandrone, Ariel; Sánchez, Eduardo; Tamasi, Diego.

Farmacia Hospitalaria

Bernal Castro, Federico; Bernavei, Alicia; Buontempo, Fabian; Elías, Mónica; Fernandez, María Cristina; Drunday, Fabian; Fernández, Fillinger, Ester, María Laura; García, Angélica;

Hermida, Miguel; Iglesias, Fabiana; Lagomarsino, Eduardo; Mato, Gabriel; Melero, Marcia; Menéndez, Ana María; Montemerlo, Hugo; Pita Martin de Portela, María Luz; Raviolo, Rodolfo; Rodríguez, Luis A.; Slobodianik de Gurevich, Haydeé; Soifer, Graciela.

Farmacia Oficial

Alvárez, Jorgelina; Andiñach, Guido; Callegari, Fernando; Ferrero, Horacio; Fitonovich, Nora; Fridman, Gerardo; Garcia, Roberto; Gatica, Karina; Gomez, Juan; Gonzalez, Ana María; Julián, Silvia; Kleinlein, Patricia; López de Souza, María del Carmen; Lopez, Guillermo; Maino, Héctor; Mollardo, María Teresa; Mendez, Raquel; Moreno, Patricia; Nadal, Ana María; Paura, Andrea; Perez González, Rocio; Policelli, Gabriela; Quijano, Rubén Darío; Quiroga, Eduardo; Rencoret, María Mercedes; Ruggieri, José; Salas, Vivian; Tokumoto, Fernanda; Torres, Hugo; Uema, Sonia; Valverde, Javier.

Gases Medicinales

Arcos, Marcelo; Bernaus, Carlos; Cordera, Mónica; Elgadbán, Javier; Fischer, Alfredo; Marceca, Ernesto; Mildenberger, Maria Amalia; Sturtz Nelson; Testa, Graciela; Tourville, Antonio; Zavala, Estela.

Ingredientes Farmacéuticos Activos y Productos Terminados

Abelaira, Sara; Acevedo, Maria Eugenia; Alarcon, Gabriela; Alassia de Torres, Liliana; Avancini Noceti, Constanza; Barredo, Silvia; Barros, Carmen; Bava, Adriana; Berndt, Sandra; Bianchi, Dario; Bianchini, Romina; Blanc, José; Boggian, Dora; Brandolini, Andres; Bruno, Claudia; Cancio, Julieta; Capellino, Víctor; Castellano, Patricia; Centrone, Claudio; Constanza; Ceresole, Rita; Chiarelli, Silvia; Circón de Vidal, Noemí; Calandri, Daniela; Carro, Vanesa; Castaña, Eduardo; Cereijo, María Inés (†); Chiamonte, Eduardo; Chiarelli, Silvia; Ciccio, Enrique; Diez, María Ester; Dominguez, Silvia; Ercolano, Irma; Fariña, Mirta; Faroppa, María; Fasanella, Marta; Fernández Otero, Germán; Ferrari, Maria; Gabor, Juliana; Garcia, Marcela; Garnero, Claudia; Giornelli, Gabriela; Gonzalez Cecilia; González, Soledad; Gonzalez

Vidal, Noelia; Greco, Olga; Herr, Victoria; Hoyos de Rossi, María; Irurtia, Lucila; Jimenez Kairuz, Alvaro; Lamas, María Celina; Larrinaga, Alicia; Larghi Enrique; Luque, Graciela; Loba, Raul; Lavaselli, Susana; Lloret, M. Antonia; Lopez, Marcelo; Lucangioli, Silvia; Luna, Julio; Lynch, Josefina; Maggio, Rubén; Manghi, Marcela; Marinero, Bautista; Martinez, Juan L.; Meneghini, Alejandro; Milazzo, Cecilia; Montes de Oca, Federico; Nacucchio, Marcelo; Ortega, Claudia; Palacios, Marcelo Luis; Palacios de Ortiz, Sara; Perez, Vanina; Pinet, Ana María; Piñeyro, Luisa; Ponce, Claudia; Porta, Raúl; Pozzo, María del Carmen; Prado, Hector; Quatrocchi, Oscar; Quijano, Ruben; Quiroga, Gladys; Raviolo, Mónica; Rivas, Raúl; Robles, Juan; Ricchiuti, Andrea; Roberto, Mónica; Rosasco, María Ana; Saavedra, Abel; Saint Martin, Eduardo; Sakson, Mario; Salomon, Claudio; Sanpedro, Pura; Safierowicz, Rosa; Scala, Mariela; Sedeño, Cristina; Segall, Adriana; Serrao, Rosa; Simionato, Laura; Soto, Pablo; Sproviero, Jorge; Suarez, Marcelo; Szeliga, María; Tombari, Dora; Valente, Gladys; Vazquez, Ana; Vega, Julio César; Varela López, Ramón; Vessuri, María; Vidal, Noelia; Yapur, Gustavo; Zan, Mercedes; Zinni, Elvira; Zoppi, Ariana; Zubata, Patricia.

Medicamentos Herbarios

Agnese, Alicia; Amat, Aníbal; Bucciarelli, Alejandro; Cabrera, José Luis; Chico, Sandra; Debenedetti, Silvia; Del Vitto, Luis Angel; Flores, María Luján; Gattuso, Martha; Gattuso, Susana; Gurni, Alberto; Lopez, Paula; Nadinic, Elena; Padula, Laura Z.; Petenatti, Elisa; Rizzo, Inés; Rondina, Rubén; Schvarzberg, Nora; Skliar, Mario; Spegazzini, Etile; Wagner, Marcelo; Wilson, Erica; Zeichen, Rita.

Microbiología

Albesa de Eraso, Inés; Arakaki, Regina; Balanian, Silvia Gladys; Belixán, Norma; Calvete, Javier; Cerra, Hector; Frade, Horacio; Franco, Mirta; Garcia, Carolina; Giraudo, Federico; Gutkin, Gabriel; Lagomarsino, Monica; Magariños María del Carmen, Pietrasanta, Beatriz; Raffo Palma, Martha; Salazar, Germán; Sordelli, Daniel; Stagnaro, Stella Maris; Telli, Herminia; Teves, Sergio; Torno, Graciela; Vivas, Ariel.

Productos Biológicos y Biotecnológicos

Albertengo, María Elisa (†); Aprea, Patricia; Barravecchia de Dehó, Martha; Brero, María Luisa; Caminos, Andrea; Copello, Cecilia; Dabsys,

Susana; Dokmetjian, José; Drucaroff, María Alejandra; Cascone; Corley, Esteban; Criscuolo, Marcelo; Esnaola, María Margarita; Fraga, Griselda; Francinelli, Luisa; García, Salvador; García Franco, Susana; Giampaolo, Beatriz; Gorzalczany, Susana; Goyogana, Francisco; Iglesias, Sergio; Mammarella, Carlos; Mondelo, Nélide; Nisenbaum, Isaac; Oliva, Liliana; Ostrowski, Héctor; Pardo, Verónica; Perez, Analia (†); Pombo, María Luz; Rodríguez, María Eugenia; Rossi, Marina; Seigelchifer, Mauricio; Sobrero, Cecilia; Yantorno, Osvaldo. Zarzur, Jorge.

Productos Médicos

Benitez, Sergio; Carbone, Nora; Costanzo, Ricardo; De Rose, María; Gago, Daniel; Gonzalez, María Celeste; Graña, Nora; Graziano, María Del Carmen; Herrera, Fanny; Iervasi, Liliana; Metz, Rita; Mosconi, Andrea; Peralta, Laura; Saba, Fernando; Sager de Agostini, Helga; Sialino, Rodolfo; Staravijosky, Alejandra; Tarletta, Patricia; Olivera de O'Connell, Lucía.

Radiofármacos

Aletti, Sabrina; Baigorria, Sergio; Bergoc, Rosa; Boccio, José; Cañelas, Carlos; Caro, Ricardo; Duran, Adrián; Fraga de Suarez, Amanda; Furnari, Juan Carlos; Nicolini, Jorge; Ruty Solá, Gisela; Samson, José Cembal; Zubillaga, Marcela.

Secretaría Técnica

Assalone, Melina Isabel; Dal Mas, Melina Andrea; De Angelis, María Celeste.

Revisores Técnicos

Compagnucci, María Eugenia; Gear, Jorgelina; Martinez, Andrea Verónica; Martinez, Valeria Soledad.

Agradecimientos

Silvia Boni, Patricia Zubata, Silvia Lavaselli, Soledad Risso Patrón y Giovanna Sibay Nughes por su colaboración en el capítulo 1050. *Formas Farmacéuticas*.

Ana María Chan y María José Arrechea por su colaboración en el capítulo 345. *Ensayo de Salmonella/fracción microsomal (Test de Ames) para detección de mutagenicidad*.

A los Laboratorios que colaboraron en la presente Edición.

NUEVAS CONSIDERACIONES GENERALES

NUEVAS CONSIDERACIONES GENERALES

La Farmacopea es el texto oficial que codifica los principios activos, excipientes y productos farmacéuticos y contiene las especificaciones que éstos deben cumplir para demostrar su calidad y resguardar la salud de la población.

Generalidades

Estas consideraciones generales se aplicarán a las monografías, capítulos generales u otros textos incluidos en esta Farmacopea.

La expresión “Oficial” significa “de la Farmacopea Argentina” y se refiere a cualquier título, sustancia, preparación o ensayo incluido en las monografías y capítulos.

Las iniciales *FA*, acompañando al nombre oficial en el rótulo de un producto, indica que el mismo cumple con las especificaciones de la Farmacopea Argentina, aunque esto no constituye una certificación por parte de la misma.

El uso del título de una monografía supone que la sustancia, preparación o producto así designado se ajusta a las especificaciones de la monografía correspondiente. Tales referencias en los textos de la Farmacopea se indican mediante el título de la monografía en letra cursiva.

Tanto las monografías como los capítulos generales pueden contener excepciones a estas Consideraciones Generales, las mismas serán señaladas explícitamente, al igual que el procedimiento a seguir en cada caso. Para destacar la existencia de excepciones, se agregará la expresión: “*A menos que se especifique de otro modo*”. Asimismo, en caso de ausencia de una excepción explícita, las expresiones deberán interpretarse como se indica en este documento.

Los ensayos y valoraciones descriptos son los métodos oficiales sobre los cuales se fundamentan las especificaciones de la Farmacopea.

Para evitar repetir instrucciones comunes a un ensayo determinado, en las monografías, se establecen los requisitos en forma abreviada, indicando el nombre del capítulo correspondiente con un número de orden asignado entre los símbolos <y>, como por ej. <100>. *Cromatografía*, que luego es apropiadamente desarrollado en la sección *Métodos Generales de Análisis*.

Todas las declaraciones contenidas en las monografías, con las excepciones dadas más adelante, constituyen normas para las sustancias oficiales. Una sustancia es de calidad Farmacopea

Argentina cuando cumple con todos los requisitos establecidos en la monografía respectiva.

Los ensayos elegidos se han ideado para detectar o determinar las impurezas más significativas y para fijar el contenido límite de aquellas.

Definiciones

Medicamento: toda preparación o producto farmacéutico empleado para la prevención, diagnóstico y/o tratamiento de una enfermedad o estado patológico, o para modificar sistemas fisiológicos en beneficio de la persona a quien se le administra.

Principio activo o droga farmacéutica: toda sustancia química o mezcla de sustancias relacionadas, de origen natural o sintético, que poseyendo un efecto farmacológico específico, se emplea en medicina humana.

Especialidad medicinal o farmacéutica: todo medicamento, designado por un nombre convencional, sea o no una marca de fábrica o comercial, o por el nombre genérico que corresponda a su composición y contenido, preparado y envasado uniformemente para su distribución y expendio, de composición cuantitativa definida declarada y verificable, de forma farmacéutica estable y acción terapéutica comprobable.

Nombre genérico: denominación de un principio activo o droga farmacéutica o, cuando corresponda, de una asociación o combinación de principios activos a dosis fijas, adoptada por la Autoridad Sanitaria Nacional o, en su defecto, la denominación común internacional de un principio activo recomendada por la Organización Mundial de la Salud.

Excipiente: es toda sustancia de origen natural o sintética presente en una preparación farmacéutica incorporada sin propósito terapéutico.

Producto farmacéutico: es un preparado que contiene uno o varios principios activos y excipientes, formulados bajo una determinada forma farmacéutica. Suele emplearse “preparación farmacéutica” como sinónimo de “producto farmacéutico”, para referirse tanto al producto a granel como al producto terminado.

Forma Farmacéutica: Es el producto proveniente de la transformación de un principio activo o de una asociación de los mismos mediante procedimientos fármacotécnicos, a fin de conferirles características físicas y morfológicas particulares para su adecuada dosificación y

conservación, y que faciliten su administración y acción farmacológica.

Interpretación de los requisitos

Las normas farmacopeicas definen las características de un producto y establecen los ensayos que permiten demostrar que el mismo satisface los requisitos elementales de calidad, exigidos por la Autoridad Sanitaria.

Estas normas se aplican en cualquier momento de la vida útil del producto, desde la elaboración hasta su fecha de vencimiento.

No debe entenderse que el cumplimiento de las especificaciones establecidas en la monografía a muestras de un lote de producción asegure el cumplimiento de las normas farmacopeicas de todos los componentes del lote.

Los datos obtenidos a partir de estudios de validación del proceso de fabricación y de controles efectuados durante el proceso pueden dar mayores garantías del cumplimiento de los requisitos de una monografía en particular, que la información obtenida a partir del examen de un número determinado de unidades de ese lote.

Las tolerancias y límites expresados en las definiciones de las monografías son para compensar las variaciones inevitables durante la preparación del producto y el deterioro normal que se produce durante la vida útil del mismo.

Cuando se expresan límites en forma numérica, los límites superior e inferior de un intervalo incluyen esos dos valores y todos los valores intermedios.

Es recomendable para la liberación de lotes, establecer especificaciones más estrictas que las contempladas bajo el título *Definición*, a fin de que el contenido del producto se encuentre siempre dentro de los límites establecidos pese a la caída de título normal que puede ocurrir durante la vida útil del producto. Dichas especificaciones para la liberación deberían surgir a partir de los datos obtenidos durante el estudio de estabilidad del producto (ver 1040. *Estudios de estabilidad*).

Los límites expresados en las definiciones de las monografías y en las especificaciones de los ensayos, independientemente de que éstos estén expresados en porcentajes o valores absolutos, son valores significativos hasta el último dígito.

En los procedimientos volumétricos, se establece el peso de la sustancia analizada que equivale a cada mililitro del valorante estandarizado. En estos casos, se entiende que el número de cifras significativas en la concentración del valorante corresponde al número de cifras significativas en el peso de la sustancia analizada. Se deberán hacer las correcciones con respecto al

blanco para todas las valoraciones volumétricas según corresponda (ver 780. *Volumetría*).

Cuando el resultado deba calcularse con referencia a la *sustancia seca*, se hará uso de las condiciones de secado que se indiquen en el ensayo *Pérdida por secado* en la monografía. Cuando el resultado se calcule con referencia a la *sustancia anhidra*, el contenido de agua será determinado por el método descrito en la monografía bajo el subtítulo *Agua*.

Actualizaciones

Se considera una *actualización total* cuando todo el texto reemplaza al de la edición anterior; por ej., <590>. *Límite de metales pesados*, identificándose con un asterisco en el índice alfabético (*) y, en el título del texto actualizado, se encontrará la leyenda “*Actualización total*”. Se considera una *actualización parcial* cuando sólo una parte del texto ha sido modificada, identificándose con un asterisco en el índice alfabético (*) y, en el título del texto actualizado, se encontrará la leyenda “*Actualización parcial*”. En este último caso se encontrará subrayado el fragmento del texto que ha sido actualizado.

Expresión de concentraciones

Los porcentajes de concentración se expresan de la siguiente manera:

Porcentaje peso en peso (% p/p): expresa el número de gramos de un soluto en 100 g de solución o mezcla.

Porcentaje peso en volumen (% p/v): expresa el número de gramos de un soluto en 100 ml de solución, y se utiliza prescindiendo de que el diluyente en cuestión sea agua u otro líquido.

Porcentaje volumen en volumen (% v/v): expresa el número de mililitros de un soluto en 100 ml de solución.

La expresión *porcentaje* empleada sin otro calificativo significa: porcentaje peso en peso para mezclas de sólidos y semisólidos, porcentaje peso en volumen para soluciones o suspensiones de sólidos en líquidos, porcentaje volumen en volumen para soluciones de líquidos en líquidos y porcentaje peso en volumen para soluciones de gases en líquidos.

Sustancias de Referencia

Sustancia de Referencia Farmacopea Argentina [SR-FA] - Material de uniformidad comprobada, cuya monografía ha sido incluida en la *Farmacopea Argentina*, desarrollado a través de ensayos colaborativos avalados por esta Farmacopea y A.N.M.A.T – I.N.A.M.E, cuyo empleo se reserva a ensayos químicos y físicos específicos en los que se

comparan sus propiedades con las de un producto problema y que posee un grado de pureza adecuado para el uso al que se destina.

Cuando una *Sustancia de Referencia Farmacopea Argentina* no esté disponible, deberá emplearse aquella equivalente reconocida por esta Farmacopea.

Sustancias auxiliares

Se denomina *Sustancia auxiliar* a cualquier sustancia incorporada a las preparaciones oficiales, tales como colorantes, conservantes saborizantes. La misma deberá ser inocua o agregada en una proporción que garantice la inocuidad, no tener influencia adversa sobre la seguridad y eficacia terapéutica de los principios activos y no interferir en los ensayos y valoraciones.

Sustancia oficial es aquella que no contiene sustancias auxiliares agregadas salvo que se permita específicamente en la monografía correspondiente. En este caso, el rótulo deberá indicar los nombres y las cantidades de las sustancias auxiliares agregadas.

Colorantes: son sustancias auxiliares incorporadas a las preparaciones oficiales exclusivamente para dar color. Deberán satisfacer las especificaciones establecidas (ver 50. *Colorantes de uso farmacéutico*).

Conservantes: son sustancias auxiliares que se agregan a las preparaciones oficiales para protegerlas de la contaminación microbiana. La expresión “*conservante antimicrobiano apropiado*” implica que puede agregarse al preparado una sustancia auxiliar, siempre que cumplan con las especificaciones establecidas (ver 80. *Conservantes*).

Reactivos

La realización correcta de ensayos y valoraciones de esta Farmacopea, así como la obtención de resultados reproducibles y confiables, depende de la calidad de los reactivos empleados.

Todos los reactivos requeridos para los ensayos y valoraciones se definen en *Reactivos y Soluciones*.

Abreviaturas

La sigla *SR-FA* corresponde a *Sustancia de referencia de la FA*.

Las siglas (*SC*) y (*SR*) corresponden a *Solución Colorimétrica* y *Solución de Reactivo*, respectivamente indicadas en *Reactivos y Soluciones*.

La sigla (*SV*) corresponde a *Solución Volumétrica* e indica que tal solución está estandarizada de acuerdo con las instrucciones

dadas en la monografía respectiva o bajo el título *Soluciones volumétricas en Reactivos y Soluciones*.

La sigla (*SL*) corresponde a *Solución Límite* e indica que dicha solución es empleada para ensayos límite.

Agua

La expresión agua, empleada sin otra calificación significa *Agua purificada* y agua libre de dióxido de carbono, es *Agua purificada* que ha sido calentada a ebullición durante al menos 5 minutos y enfriada en forma tal de evitar la absorción de dióxido de carbono atmosférico.

Agua purificada estéril - Es el *Agua purificada* esterilizada. Se emplea en la preparación de formas farmacéuticas líquidas no parenterales en las que se requiera una forma estéril de *Agua purificada*.

Agua para inyectables - La fuente de agua es agua potable, previamente purificada y sometida a destilación u ósmosis reversa de doble paso. Debe cumplir con todos los requisitos de *Agua purificada* y además con los requisitos del ensayo de endotoxinas bacterianas (ver 330. *Ensayo de endotoxinas bacterianas*).

Agua estéril para inyectables - Es *Agua para inyectables* esterilizada. Se emplea principalmente como solvente de productos parenterales.

Agua bacteriostática para inyectables - Es *Agua estéril para inyectables* a la cual se le ha agregado uno o varios conservantes apropiados. Se utiliza como solvente de preparados parenterales. Puede envasarse en envases monodosis o multidosis de un tamaño no mayor a 30 ml.

Agua estéril para irrigación - Es *Agua para inyectables* esterilizada en envases monodosis de más de 1 litro destinados a una rápida descarga del contenido. No necesita cumplir con el ensayo 650. *Partículas en inyectables*.

Agua estéril para inhalación - Es *Agua para inyectables* envasada en envases monodosis no mayores a 20 ml y esterilizada. Se emplea en nebulizadores y en la preparación de soluciones para nebulizar.

Solución fisiológica

Cuando en las monografías o capítulos generales se indique *Solución fisiológica* emplear una solución de cloruro de sodio al 0,9 % en agua purificada.

Solución fisiológica estéril - Es una solución de cloruro de sodio al 0,9 % en agua para inyectables que cumple con los requisitos de 370. *Ensayo de Esterilidad*.

Solución fisiológica para nebulizar - Es una solución de cloruro de sodio al 0,90 % en agua purificada preparada sin el agregado de

conservantes, conservada en envases monodosis de hasta 20 ml, con ausencia de gérmenes revivificables en un mililitro y en cuyo rótulo se indica: “*Solución fisiológica para nebulizar. No inyectable*”.

MONOGRAFÍAS

Fórmula Química

Cuando se conoce la composición química de una sustancia oficial, se especifica a título informativo la fórmula molecular y desarrollada, el peso molecular y el número CAS (Chemical Abstracts Service). Esta información se refiere a la sustancia químicamente pura y no se considera un indicador de la pureza del material oficial.

Cuando se especifica la configuración estereoquímica absoluta, se emplean los sistemas de designación propuestos por la Unión Internacional de Química Pura y Aplicada (IUPAC) *R/S* y *E/Z*.

El nombre químico será otorgado según las reglas propuestas por la Unión Internacional de Química Pura y Aplicada (IUPAC).

Caracteres Generales

Las afirmaciones comprendidas bajo el subtítulo *Caracteres generales* referidas a términos como

inodoro, prácticamente inodoro, con un débil olor característico o expresiones semejantes, se aplican al examen después de la exposición al aire durante 15 minutos de un envase recientemente abierto del producto (envases que contengan no más de 25 g) o de una porción de aproximadamente 25 g del producto (en caso de envases más grandes) que haya sido trasladada de su envase a un cristizador, con una capacidad de aproximadamente 100 ml. Solo se hará mención a este tipo de características cuando la misma sea un elemento relevante en la descripción del principio activo.

Solubilidad

El término parcialmente soluble se emplea en el caso de una mezcla en la que sólo una parte de sus componentes se disuelve. El término miscible se emplea para describir un líquido que es miscible en todas las proporciones con el solvente indicado.

Las indicaciones de solubilidad que figuran bajo el epígrafe *Caracteres generales* se expresan en términos cuyo significado, referido a una temperatura entre 15 y 30 °C, es el siguiente:

<i>Término descriptivo</i>	<i>Volúmenes aproximados de solvente en mililitros por gramo de sustancia</i>
Muy soluble	Inferior a 1
Fácilmente soluble	De 1 a 10
Soluble	De 10 a 30
Moderadamente soluble	De 30 a 100
Poco soluble	De 100 a 1.000
Muy poco soluble	De 1.000 a 10.000
Prácticamente insoluble	Más de 10.000

Identificación

Los ensayos de la Farmacopea que figuran después del subtítulo *Identificación* no están destinados a proporcionar una confirmación completa de la estructura química o composición del producto; su objeto es confirmar que el producto se ajusta a la descripción dada en el rótulo del envase. Cuando un producto no satisface los requisitos de un ensayo de identificación descripto, indica que el mismo no cumple con las especificaciones. Otros ensayos o especificaciones en la monografía a menudo contribuyen a establecer o confirmar la identidad del producto ensayado.

A menos que se indique lo contrario en la monografía individual, todos los ensayos identificatorios son de carácter obligatorio y por ende, necesarios para demostrar que el producto cumple con la descripción dada en el rótulo.

Ensayos y valoraciones

Los ensayos y las valoraciones descritas en esta Farmacopea constituyen los métodos oficiales de análisis. Se podrá emplear ensayos alternativos, previamente validados (ver 1130. Validación de métodos analíticos), si éstos demuestran otorgar ventajas desde el punto de vista de la exactitud, precisión, sensibilidad, selectividad o simplificar el procedimiento sin modificar los atributos anteriores. Sin embargo, en caso de indecisión o litigio, los ensayos descriptos en esta Farmacopea serán los definitivos.

La concentración de impurezas establecida en ciertos ensayos se expresa entre paréntesis como porcentaje o partes por millón (ppm). En el caso que corresponda, el cumplimiento de este ensayo

será necesario para establecer la conformidad de un producto. Cuando corresponda, deberán realizarse análisis complementarios según se indica más abajo en *Atributos adicionales*.

Los materiales volumétricos, pesas y balanzas deberán ajustarse a las especificaciones establecidas en los capítulos <620>. *Materiales volumétricos* y <690>. *Pesas y balanzas*.

Cuando en un ensayo o valoración se indique que se debe examinar una cierta cantidad de sustancia o un número exacto de unidades de dosificación, la cantidad especificada representa un número mínimo que se elige únicamente para facilitar la manipulación analítica. Esto de ninguna manera limita la cantidad total de material a emplear.

Procedimientos

En todos los ensayos descritos en esta Farmacopea, se deberá cumplir estrictamente con las Buenas Prácticas de Laboratorio (BPL).

La utilización de las siguientes expresiones se refieren a:

Blanco: cuando se indique que se deben hacer las correcciones necesarias por medio de una determinación con un control, tal determinación se hará empleando las mismas cantidades de los reactivos tratados de igual manera que la solución o mezcla que contiene la sustancia bajo valoración o ensayo, pero omitiendo dicha sustancia.

Baño de agua: cuando se indique el empleo de *baño de agua*, se empleará un baño de agua a ebullición salvo que se indique una temperatura distinta.

Baño de vapor: cuando se indique el empleo de *baño de vapor*, podrá emplearse la exposición al vapor vivo fluente u otra forma de calor regulado, a una temperatura equivalente a la del vapor fluente.

Cepas microbianas: cuando se cita una *cepa microbiana* y se la identifica por el número de catálogo ATCC (American Type Culture Collection) o de otra colección similar, la cepa específica se empleará directamente o, si se subcultiva, se emplearán no más de cinco pasajes a partir de la cepa original.

Comparación de color: cuando se indique una *comparación visual de color o de turbidez*, deberán emplearse tubos de comparación de fondo plano (tubos de Nessler) cuyas medidas internas se correspondan lo más estrechamente posible. Para la comparación del color, los tubos en posición vertical deberán ser observados longitudinalmente a lo largo del tubo con una fuente de luz difusa sobre un fondo blanco, mientras que para la comparación de turbidez deberán ser observados transversalmente, colocados sobre un fondo oscuro,

con ayuda de una fuente luminosa que los ilumine lateralmente.

Cuantitativamente y en etapas: cuando se indique que una solución debe ser diluida cuantitativamente y en etapas, una porción medida con exactitud será disuelta en agua u otro solvente en la proporción indicada en uno o más pasos. La elección del material volumétrico a emplearse deberá tener en cuenta los errores relativamente grandes que generalmente se asocian a materiales volumétricos de volumen pequeño (ver 620. *Materiales volumétricos*).

Densidad relativa: cuando no se indique lo contrario, la densidad relativa se calculará como la relación entre el peso de un volumen determinado de una sustancia en el aire a 25 °C y el peso de un volumen igual de agua a esa misma temperatura.

Desecador: la expresión *en un desecador* especifica el empleo de un recipiente perfectamente cerrado, de tamaño y forma apropiados, que mantenga una atmósfera de bajo contenido de humedad mediante gel de sílice u otro desecante apropiado.

Filtrar: cuando se indique filtrar, sin otra calificación, se entenderá que el líquido debe ser filtrado a través de papel de filtro apropiado o con un medio equivalente de modo que el filtrado sea claro.

Ignición hasta peso constante: significa que deberá continuarse la ignición a 800 ± 25 °C a menos que se indique de otro modo, hasta que dos pesadas consecutivas no difieran en más de 0,50 mg por gramo de sustancia ensayada, haciendo la segunda pesada después de un período de 15 minutos de ignición adicional.

Indicador: cuando una solución de reactivo se utilice como indicador, se agregarán aproximadamente 0,2 ml o 3 gotas de la solución, generalmente cerca del punto final, a menos que se indique de otro modo.

Medidas de presión: el término *mm Hg* empleado en referencia a mediciones de presión se refiere al uso de un manómetro apropiado o un barómetro calibrado en términos de la presión ejercida por una columna de mercurio de la altura indicada.

Pesar y medir exactamente: las expresiones *pesar exactamente alrededor de* o *medir exactamente alrededor de* indican que se debe tomar una cantidad dentro de 100 ± 10 % del peso o volumen especificado. Sin embargo, el peso o volumen que se tome deberá ser determinado con exactitud y el resultado calculado sobre la base de la cantidad que se haya tomado. Se pueden tomar cantidades proporcionalmente mayores o menores que los pesos y volúmenes especificados, tanto para

la *Sustancia de Referencia* como para la sustancia en ensayo, siempre que la medida se tome con exactitud y que se ajusten a los pasos siguientes, para proporcionar concentraciones equivalentes a las descriptas. Expresiones tales como *25,0 ml* y *25,0 mg* se emplean en relación a medidas de volumen o de peso e indican que la cantidad debe ser *medida o pesada exactamente* dentro de los límites establecidos en los capítulos <620>. *Materiales volumétricos* o <690>. *Pesas y balanzas*.

Pipetas: cuando se indique el uso de una pipeta para medir un volumen, aquélla deberá cumplir con los requisitos establecidos en el capítulo <620>. *Materiales volumétricos* y deberá emplearse de manera que el error no exceda el límite establecido para una pipeta del tamaño especificado. Cuando se especifica el empleo de una pipeta, ésta puede sustituirse por una bureta apropiada que cumpla con los requisitos especificados en <620>. *Materiales volumétricos*.

Secado hasta peso constante: significa que deberá continuarse el secado a menos que se indique de otro modo, hasta que dos pesadas consecutivas no difieran en más de 0,50 mg por gramo de sustancia ensayada, haciendo la segunda pesada después de una hora adicional de secado; según la metodología establecida en la monografía correspondiente.

Soluciones: la expresión *1 en 10* significa que 1 parte en volumen de un líquido debe diluirse con, o 1 parte *en peso* de un sólido debe disolverse en suficiente solvente para que el volumen de la solución final sea de 10 partes en *volumen*.

La expresión *10:6:1* significa que los números respectivos de partes, en volumen, de los líquidos señalados deberán mezclarse, a menos que se indique de otro modo.

La expresión partes por millón (ppm) sin otra precisión, se refiere a peso con respecto a un millón de partes en peso.

Solventes: cuando no se menciona explícitamente el solvente, se entiende que la muestra es disuelta en agua.

Temperaturas: todas las temperaturas en esta Farmacopea se expresan en grados centígrados (Celsius) y todas las mediciones se hacen a 25 °C, a menos que se especifique de otro modo.

Tiempo límite: al efectuar ensayos y valoraciones se aguardará 5 minutos para que se produzca la reacción, a menos que se especifique de otro modo.

Vacío: el término *al vacío* especifica la exposición a una presión menor de 20 mm Hg, a menos que se indique de otro modo. Cuando se especifique en la monografía correspondiente la

dsecación al vacío sobre un desecante, se deberá emplear un desecador al vacío, una pistola para desecar al vacío u otro instrumento apropiado para este fin.

ATRIBUTOS ADICIONALES

Además de cumplir los requisitos de los ensayos de Sustancias relacionadas, Pureza cromatográfica y Límite de impurezas, descriptos en las monografías correspondientes, el análisis de las materias primas deberá complementarse mediante la búsqueda de impurezas de síntesis y sustancias relacionadas según su origen.

MÉTODOS GENERALES DE ANÁLISIS

Cada capítulo general es designado por un número de orden seguido del nombre del mismo. Estos capítulos que incluyen los requerimientos generales para ensayos y valoraciones son numerados de 1 a 990 y los capítulos que forman los textos de información general son numerados a partir de 1000.

UNIDADES DE POTENCIA BIOLÓGICA

Para las sustancias que no puedan ser caracterizadas completamente por medios químicos o físicos, podrá ser necesario expresar la actividad en unidades de potencia biológica.

Las unidades de potencia biológica definidas por la Organización Mundial de la Salud (OMS) a través de Estándares Biológicos Internacionales y Preparaciones Biológicas de Referencia Internacionales son denominadas Unidades Internacionales (UI). Las unidades definidas en la *FA* son Unidades Internacionales y las monografías correspondientes se refieren a éstas.

Para los antibióticos cuya potencia se expresa en unidades, éstas son definidas por las correspondientes *Sustancias de referencia SR-FA*. Cada unidad es en general establecida, basada en la definición de la Unidad Internacional de la OMS. Sin embargo, para la mayoría de los antibióticos no son necesarias las unidades biológicas de potencia y su actividad se expresa en unidades métricas (microgramos o miligramos) en función de sustancias químicamente definidas descriptas en las monografías correspondientes.

ELABORACIÓN DE PRODUCTOS FARMACÉUTICOS

La elaboración de productos farmacéuticos deberá realizarse cumpliendo con la normativa

vigente de Buenas prácticas de fabricación, establecidas por la Autoridad Sanitaria y el producto resultante deberá cumplir con los requisitos técnicos establecidos en esta Farmacopea.

CONSERVACIÓN

Envases

Los requisitos farmacopeicos para el empleo de envases se especifican en las monografías correspondientes.

El empleo de las siguientes expresiones descriptas en esta Farmacopea se refieren a:

Envase con cierre inviolable: es aquél provisto de un dispositivo especial que revela inequívocamente si ha sido abierto.

Envase inactivo: es aquél que protege el contenido de los efectos de la luz, gracias a las propiedades específicas de los materiales con que está compuesto.

Envase bien cerrado: es el que evita el ingreso de sólidos extraños y la pérdida del contenido bajo las condiciones usuales de manejo, almacenamiento, distribución y transporte.

Envase de cierre perfecto: es aquél que protege el contenido de la contaminación con sustancias extrañas y evita la entrada de humedad, impidiendo la efervescencia, delicuescencia o evaporación bajo las condiciones usuales de manejo, almacenamiento, transporte, manteniendo su condición de cierre perfecto después de su manipulación.

Envase hermético: es aquel que no permite la entrada de sólidos, líquidos o gases en las condiciones usuales de manejo, almacenamiento, distribución y transporte.

Envase seguro para niños: es aquel que posee un mecanismo tal que dificulta su apertura directa. Dichos envases sólo pueden ser abiertos luego de recibir las instrucciones pertinentes.

Envase monodosis: es aquel que está diseñado para contener una cantidad de sustancia destinada a administrarse en una única dosis, inmediatamente después de abierto.

Envase multidosis: es aquel que permite la extracción de porciones sucesivas del contenido sin cambios en la potencia, calidad o pureza de la porción remanente.

Condiciones de almacenamiento

El almacenamiento de productos debe ser realizado en condiciones adecuadas de temperatura, humedad e iluminación de acuerdo con las instrucciones del fabricante, de manera de no afectar adversamente de forma directa o indirecta,

la calidad de los mismos. Este concepto debe extenderse a la distribución y transporte.

Las sustancias y las preparaciones descriptas deberán almacenarse a temperatura ambiente, a menos que se especifique de otro modo.

El empleo de las siguientes expresiones descriptas en esta Farmacopea se refieren a:

Almacenar en un freezer: corresponde al almacenamiento del producto a una temperatura establecida entre - 25 y - 10 °C.

Almacenar en un sitio frío: corresponde al almacenamiento del producto a una temperatura que no exceda los 8 °C. Una *heladera/refrigerador* es un sitio frío con una temperatura que se mantiene termostáticamente entre 2 y 8 °C.

Almacenar en un sitio fresco: corresponde al almacenamiento del producto a temperatura entre 8 y 15 °C. Las cámaras frías permiten obtener estas condiciones.

Almacenar a temperatura ambiente: corresponde al almacenamiento a temperatura entre 15 y 30 °C. Este concepto está relacionado al almacenamiento en depósitos de laboratorios de especialidades medicinales y distribuidoras.

Almacenar a temperatura ambiente controlada: corresponde al almacenamiento de un producto a temperatura termostáticamente controlada entre 20 y 25 °C.

En algunas monografías pueden indicarse las siguientes expresiones:

“Evitar almacenar en ambientes cálidos” definiendo *cálido* a temperatura entre 30 y 40 °C.

“Evitar el calor excesivo”, definiendo *calor excesivo* a temperatura superior a 40 °C.

“Evitar el congelamiento” en los casos en que el mismo ocasionara la pérdida de potencia o cambio en las características fisicoquímicas de un producto.

Indicaciones generales:

- No deben retirarse los medicamentos de sus envases primario y secundario.
- No deben exponerse los productos al sol ni a las temperaturas extremas.
- Se debe evitar almacenar los medicamentos en ambientes húmedos.
- No deben almacenarse medicamentos en heladera excepto que dicha condición se encuentre indicada en el rótulo, prospecto y/o envase.

ROTULADO

El rótulo de cada producto deberá establecer el contenido del o de los principios activos expresados en las monografías.

Cantidad de principio activo por unidad de dosificación: la potencia de un producto se expresa en el rótulo del envase como microgramos, miligramos, gramos, porcentaje del ingrediente, o unidad internacional terapéuticamente activa presente en la preparación.

Las formas farmacéuticas como cápsulas, comprimidos u otras formas de dosificación deberán rotularse de modo que expresen la cantidad de cada principio activo contenido en cada unidad de dosificación.

En el caso de líquidos de administración oral o sólidos para reconstituir, deberán rotularse en términos, como por ej., *cada 5 mililitros* del líquido o del preparado resultante.

Rotulado de electrolitos: la concentración y dosificación de electrolitos para terapias de reposición deberá especificarse en miliequivalentes-gramo (mEq).

Rotulado del contenido alcohólico: el contenido de alcohol en una preparación líquida deberá especificarse como % v/v de etanol.

Fecha de vencimiento: la fecha de vencimiento identifica el fin del período de vida útil del

producto, durante el cual el mismo deberá cumplir con los requisitos establecidos en la presente Farmacopea, siempre que se conserve en las condiciones de almacenamiento establecidas.

Todos los productos deberán exhibir la fecha de vencimiento en el rótulo y en su envase primario, la cual es asignada a través de estudios de estabilidad realizados para esa formulación en un envase predefinido y autorizado por la Autoridad Sanitaria. Cuando la fecha de vencimiento se indique como Mes/Año, la misma incluye hasta el último día del mes indicado.

UNIDADES DEL SISTEMA INTERNACIONAL (SI) Y EQUIVALENCIA CON OTRAS UNIDADES DE MEDIDA

Los nombres y símbolos empleados en la *Farmacopea Argentina* para las unidades de medición son los del Sistema Internacional de Unidades (SI), establecido por la Conferencia General de Pesas y Medidas. Comprende tres clases de unidades: unidades básicas, unidades derivadas y unidades complementarias.

Cantidad		Unidad	
Nombre	Símbolo	Nombre	Símbolo
Longitud	<i>l</i>	metro	M
Masa	<i>m</i>	kilogramo	Kg
Tiempo	<i>t</i>	segundo	S
Corriente eléctrica	<i>I</i>	amperio	A
Temperatura termodinámica	<i>T</i>	kelvin	K
Cantidad de sustancia	<i>n</i>	mol	Mol
Intensidad luminosa	<i>I_v</i>	candela	Cd

Unidades utilizadas con el SI

Cantidad	Unidad		Valor en unidades SI
	Nombre	Símbolo	
Tiempo	Minuto	<i>min</i>	1 min = 60 s
	Hora	<i>h</i>	1 h = 60 min = 3.600 s
	Día	<i>d</i>	1 d = 24 h = 86.400 s
Ángulo plano	Grado	°	1° = (π/180) rad
Volumen	Litro	<i>l</i>	1 l = 1 dm ³ = 10 ⁻³ m ³
Masa	Tonelada	<i>t</i>	1 t = 10 ³ kg
Frecuencia de giro	revolución por minuto	<i>rpm</i>	1 rpm = (1/60) s ⁻¹

Múltiplos y submúltiplos decimales de las unidades

Factor	Prefijo	Símbolo	Factor	Prefijo	Símbolo
10 ¹⁸	exa	<i>E</i>	10 ⁻¹	deci	<i>d</i>
10 ¹⁵	peta	<i>P</i>	10 ⁻²	centi	<i>c</i>

10^{12}	tera	T	10^{-3}	mili	m
10^9	giga	G	10^{-6}	micro	μ
10^6	mega	M	10^{-9}	nano	n
10^3	kilo	k	10^{-12}	pico	p
10^2	hecto	h	10^{-15}	femto	f
10^1	deca	da	10^{-18}	atto	a

Unidades SI utilizadas en la *Farmacopea Argentina* y su equivalencia con otras unidades

Cantidad		Unidad				Conversión de otras unidades en unidades SI
Nombre	Símbolo	Nombre	Símbolo	Expresión en unidades SI básicas	Expresión en otras unidades SI	
Número de onda	ν	uno por metro	1/m	m^{-1}		
Longitud de onda	λ	micrómetro	μm	10^{-6}m		
		nanómetro	Nm	10^{-9}m		
Frecuencia	ν	hertz	Hz	s^{-1}		
Área	A, S	metro cuadrado	m^2	m^2		
Volumen	V	metro cúbico	m^3	m^3		$1 \text{ ml} = 1 \text{ cm}^3 = 10^{-6}\text{m}^3$
Densidad (concentración de masa)	ρ	kilogramo por metro cúbico	kg/m^3	kg m^{-3}		$1\text{g}/\text{ml}=1\text{g}/\text{cm}^3=10^3\text{kg}/\text{m}^3$
Velocidad	v	metro por segundo	m/s	m s^{-1}		
Fuerza	F	newton	N	m kg s^{-2}		$1 \text{ dina} = 1 \text{ g cm s}^{-2} = 10^{-5}\text{N}$ $1 \text{ kp} = 9,80665 \text{ N}$
Presión	P	pascal	Pa	$\text{m}^{-1} \text{ kg s}^{-2}$	N m^{-2}	$1 \text{ dina}/\text{cm}^2 = 10^{-1}\text{Pa} = 10^{-1} \text{ N m}^{-2}$
						$1 \text{ atm} = 101,325 \text{ Pa} = 101,325 \text{ kPa}$
						$1 \text{ bar} = 105 \text{ kPa} = 0,1 \text{ Mpa}$
						$1 \text{ mmHg} = 133,322387 \text{ Pa}$
						$1 \text{ Torr} = 133,322368 \text{ Pa}$
$1 \text{ psi} = 6,894757 \text{ kPa}$						
Viscosidad absoluta	η	pascal segundo	Pa s	$\text{m}^{-1} \text{ kg s}^{-1}$	N s m^{-2}	$1 \text{ P} = 10^{-1} \text{ Pa s} = 10^{-1} \text{ N s m}^{-2}$ $1 \text{ cP} = 1 \text{ mPa s}$
Viscosidad cinemática	ν	metro cuadrado por segundo	m^2/s	$\text{m}^2 \text{ s}^{-1}$	$\text{Pa s m}^3 \text{ kg}^{-1}$ N m s kg^{-1}	$1 \text{ St} = 1 \text{ cm}^2 \text{ s}^{-1} = 10^{-4} \text{ m}^2 \text{ s}^{-1}$
Energía	W	joule	J	$\text{m}^2 \text{ km s}^{-2}$	N m	$1 \text{ erg} = 1 \text{ cm}^3 \text{ g s}^{-2} = 1 \text{ dina cm} = 10^{-1} \text{ J}$ $1 \text{ cal} = 4,1868 \text{ J}$
Potencia (flujo de radiación)	P	watio	W	$\text{m}^2 \text{ km s}^{-3}$	N m s^{-1} J s^{-1}	$1 \text{ erg}/\text{s} = 1 \text{ dina cm s}^{-1} = 10^{-7} \text{ W} =$ $10^{-7} \text{ N m s}^{-1} = 10^{-7} \text{ J s}^{-1}$
Dosis absorbida (energía radiante)	D	gray	Gy	$\text{m}^2 \text{ s}^{-2}$	J kg^{-1}	$1 \text{ rad} = 10^{-2} \text{ Gy}$
Potencial eléctrico (fuerza electromotriz)	U	volt	V	$\text{m}^2 \text{ kg s}^{-3} \text{ A}^{-1}$	W A^{-1}	
Resistencia eléctrica	R	ohm	Ω	$\text{m}^2 \text{ kg s}^{-3} \text{ A}^{-2}$	V A^{-1}	
Cantidad de electricidad	Q	coulomb	C	A s		
Actividad de un radionucléido	A	becquerel	Bq	s^{-1}		$1 \text{ Ci} = 37 \times 10^9 \text{ Bq} = 37 \times 10^9 \text{ s}^{-1}$
Concentración molar	M	molaridad	mol/dm^3	10^3 mol m^{-3}		$1 \text{ mol}/\text{l} = 1 \text{ M} = 1 \text{ mol}/\text{dm}^3 = 10^3 \text{ mol m}^{-3}$

MONOGRAFÍAS
MATERIA PRIMA

FARMACOPEA ARGENTINA

SEGUNDO VOLUMEN

ÍNDICE GENERAL

Monografías de Materia Prima

Acetazolamida	Alopurinol
Acético, Ácido	Alquitrán Mineral
Acético, Ácido glacial	Altretamina
Acetilcisteína	Aluminio, Desecado Hidróxido de
Acetona	Amantadina, Clorhidrato de
Aciclovir	Amikacina
Agua para Inyectables	Amikacina, sulfato de
Agua Purificada	Amilorida, Clorhidrato de
Alanina	Aminocaproico, Ácido
Albendazol	Aminofilina
Alcanfor	Aminosalicílico, Ácido
Alcohol	Amiodarona, Clorhidrato de
Alcohol Absoluto	Amitriptilina, Clorhidrato de
Alcohol Bencílico	Amlodipina, Besilato de
Alcohol Butílico	Amodiaquina
Alcohol Cetílico	Amoníaco Concentrado, Solución de
Alcohol Cetoestearílico	Amonio, Carbonato de
Alcohol Estearílico	Amoxicilina
Alcohol Isopropílico	Amoxicilina Sódica
Alcuronio, Cloruro de	Ampicilina
Alfentanilo, Clorhidrato de	Ampicilina Sódica
Algínico, Ácido	Anfotericina B
Algodón, Aceite de	Ascórbico, Ácido
Almidón de Maíz	Aspirina
Almidón de Papa	Atenolol
Almidón de Trigo	Atropina, Sulfato de
Almidón Glicolato Sódico	Azatioprina
Almidón Pregelatinizado	Azitromicina

Azul de Metileno	Calcio, Óxido de
Bacitracina	Calcio, Sacarato de
Bacitracina Cinc	Calcitriol
Bario, Sulfato de	Caolin
Beclometasona, Dipropionato de	Capreomicina, Sulfato de
Bencilo, Benzoato de	Captopril
Bencilpenicilina Benzatina	Carbamazepina
Bencilpenicilina Potásica	Carbidopa
Bencilpenicilina Procaína	Carbón Medicinal
Bencilpenicilina Sódica	Carbonato Sódico Hidrogenado
Benzalconio, Cloruro de	Carboplatino
Benzoico, Ácido	Carboximetilcelulosa Cálcica
Benzoílo Hidratado, Peróxido de	Carboximetilcelulosa Sódica
Betametasona	Carmustina
Betametasona, Acetato de	Carvedilol
Betametasona, Benzoato de	Cefadroxilo
Betametasona, Dipropionato de	Cefalexina
Betametasona, Fosfato Sódico de	Cefixima
Betametasona, Valerato de	Cefotaxima Sódica
Bezafibrato	Cefoxitina Sódica
Biperideno	Ceftazidima
Biperideno, Clorhidrato de	Ceftriaxona Sódica
Bisacodilo	Cefuroxima Axetilo
Bleomicina, Sulfato de	Cefuroxima Sódica
Bórico, Ácido	Celulosa Microcristalina
Bromazepam	Celulosa Polvo
Budesonida	Celulosa, Acetato de
Bupivacaina, Clorhidrato de	Celulosa, Acetofalato de
Busulfano	Cera Emulsionante
Butilhidroxianisol	Cetrimida
Butilhidroxitolueno	Cianocobalamina
Butilparabeno	Ciclofosfamida
Cafeína	Ciclopentolato, Clorhidrato de
Calamina	Cicloserina
Calcio, Fosfato Dibásico de	Ciclosporina
Calcio, Fosfato Tribásico de	Cilastina Sódica
Calcio, Gluconato de	Cimetidina
Calcio, Gluconato de, Calidad Inyectable	Cimetidina, Clorhidrato de

Cinc, Óxido de	Danazol
Cinc, Sulfato de	Dapsona
Ciprofloxacino	Deferoxamina, Mesilato de
Ciprofloxacino, Clorhidrato de	Desoxicorticosterona, Acetato de
Cisplatino	Dexametasona
Citarabina	Dexametasona, Acetato de
Cítrico Anhidro, Ácido	Dexametasona, Fosfato Sódico de
Cítrico Monohidrato, Ácido	Dexclorfeniramina, Maleato de
Claritromicina	Dextrano 40 Calidad Inyectable
Clofazimina	Dextrano 70 Calidad Inyectable
Clomifeno, Citrato de	Dextrometorfano
Clomipramina, Clorhidrato de	Dextrometorfano, Bromhidrato de
Clonazepam	Diatrizoato de Meglumina
Cloral, hidrato de	Diatrizoato de Sodio
Clorambucilo	Diatrizoico, Ácido
Cloranfenicol	Diazepam
Cloranfenicol, Palmitato de	Diazóxido
Cloranfenicol, Succinato Sódico de	Diclofenaco Sódico
Clorfeniramina, Maleato de	Dicloxacilina Sódica
Clorhídrico, Ácido	Dietilcarbamazina, Citrato de
Clorhídrico Diluido, Ácido	Dietilo, Ftalato de
Cloroquina	Dietiltoluamida
Cloroquina, Fosfato de	Difenhidramina, Clorhidrato de
Cloroquina, Sulfato de	Digoxina
Clorotiazida	Diloxanida, Furoato de
Cloroxilenol	Diltiazem, Clorhidrato de
Clorpromazina, Clorhidrato de	Dimercaprol
Clortalidona	Dipiridamol
Clotrimazol	Dipirona
Cloxacilina Sódica	Ditranol
Cobre, Sulfato de	Dopamina, Clorhidrato de
Codeína	Dorzolamida, Clorhidrato de
Codeína, Fosfato de	Doxiciclina
Colchicina	Doxiciclina, Hiclato de
Cromoglicato Sódico	Doxorubicina, Clorhidrato de
Croscarmelosa Sódica	Econazol, Nitrato de
Crospovidona	Edetato Cálcico Disódico
Dactinomicina	Edrofonio, Cloruro de

Efedrina, Clorhidrato de	Fentanilo
Enalapril, Maleato de	Fentanilo, Citrato de
Enalaprilat	Ferroso, Fumarato
Epinefrina	Ferroso, Gluconato
Epinefrina, Tartrato Ácido de	Ferroso, Sulfato
Epirubicina, Clorhidrato de	Fitomenadiona
Ergocalciferol	Flucitosina
Ergometrina, Maleato de	Fluconazol
Ergotamina, Mesilato de Dihidro	Flufenazina, Decanoato de
Ergotamina, Tartrato de	Flufenazina, Enantato de
Eritromicina	Flumazenilo
Eritromicina, Estearato de	Flunitrazepam
Eritromicina, Estolato de	Fluoresceína
Eritromicina, Etilsuccinato de	Fluoresceína sódica
Eritromicina, Lactobionato de	Fluorouracilo
Espectinomicina, Clorhidrato de	Fluoximesterona
Espiramicina	Flurbiprofeno
Espironolactona	Flutamida
Esteárico, Ácido	Fólico, Ácido
Estradiol	Foscarnet Sódico Hexahidrato
Estreptomicina, Sulfato de	Furazolidona
Estriol	Furosemida
Etambutol, Clorhidrato de	Ganciclovir
Éter Anestésico	Gelatina
Etilcelulosa	Gemcitabina, Clorhidrato de
Etilendiamina	Gentamicina, Sulfato de
Etilo, Acetato de	Glibenclamida
Etilparabeno	Glicerilo, Monoestearato de
Etinilestradiol	Glicerina
Etionamida	Glipizida
Etosuximida	Glucosa
Fenitoína	Griseofulvina
Fenitoína Sódica	Haloperidol
Fenobarbital	Halotano
Fenobarbital Sódico	Hidralazina, Clorhidrato de
Fenol	Hidroclorotiazida
Fenoximetilpenicilina	Hidrocortisona
Fenoximetilpenicilina Potásica	Hidrocortisona, Acetato de

Hidrocortisona, Hemisuccinato de	Lidocaína, Clorhidrato de
Hidrocortisona, Succinato Sódico de	Liotironina Sódica
Hidrocortisona, Valerato de	Litio, Carbonato de
Hidroxicloroquina, Sulfato de	Lomustina
Hidroxiopropilmetilcelulosa	Loperamida, Clorhidrato de
Hidroxiurea	Lorazepam
Hioscina, Butilbromuro de	Lovastatina
Homatropina, Bromhidrato de	Magnesio, Carbonato de
Homatropina, Metilbromuro de	Magnesio, Cloruro de
Ibuprofeno	Magnesio, Estearato de
Idarubicina, Clorhidrato de	Magnesio, Hidróxido de
Idoxuridina	Magnesio, Sulfato de
Ifosfamida	Manitol
Imipramina, Clorhidrato de	Mebendazol
Iodo	Medroxiprogesterona, Acetato de
Iodo Povidona	Mefloquina, Clorhidrato de
Iohexol	Megestrol, Acetato de
Iopanoico, Ácido	Meglumina
Ipratropio, Bromuro de	Melfalán
Isoniazida	Menadiona
Isosorbida Diluido, Dinitrato de	Mercaptopurina
Isosorbida Diluido, Mononitrato de	Meropenem
Itraconazol	Mesna
Ivermectina	Metadona, Clorhidrato de
Ketamina, Clorhidrato de	Metformina, Clorhidrato de
Ketoconazol	Metilcelulosa
Ketorolaco Trometamina	Metildopa
Láctico, Ácido	Metilparabeno
Lactosa Anhidra	<i>N</i> -metilpirrolidona
Lactosa Monohidrato	Metilprednisolona
Lactulosa	Metilprednisolona, Acetato de
Lamivudina	Metilprednisolona, Hemisuccinato de
Leucovorina Cálcica	Metilprednisolona, Succinato Sódico de
Levamisol, Clorhidrato de	Metimazol
Levodopa	Metionina <i>DL</i>
Levonorgestrel	Metoclopramida, Clorhidrato de
Levotiroxina Sódica	Metotrexato
Lidocaína	Metronidazol

Metronidazol, Benzoato de
Miconazol
Miconazol, Nitrato de
Midazolam
Misoprostol
Mitomicina C
Mitoxantrona, Clorhidrato
Mometasona, Furoato de
Morfina, Clorhidrato de
Morfina, Sulfato de
Mupirocina
Nafazolina, Clorhidrato de
Nalidixico, Ácido
Naloxona, Clorhidrato de
Neomicina, Sulfato de
Neostigmina, Bromuro de
Neostigmina, Metilsulfato de
Niacina
Niclosamida
Nicotinamida
Nifedipina
Nimodipina
Nistatina
Nitrazepam
Nitrofural
Nitrofurantoína
Nitroglicerina Diluida
Nitroso, Óxido
Noretisterona
Noretisterona, Acetato de
Norfloxacin
Norgestrel
Nortriptilina, Clorhidrato de
Oleico, Ácido
Oliva, Aceite de
Ondansetrón, Clorhidrato de
Ortofosfórico Ácido
Oxibutinina, Clorhidrato de

Oxígeno
Pamidronato Sódico
Pancuronio, Bromuro de
Paracetamol
Pectina
Pilocarpina, Clorhidrato de
Pilocarpina, Nitrato de
Pirantel, Pamoato de
Pirazinamida
Piridostigmina, Bromuro de
Piridoxina, Clorhidrato de
Pirimetamina
Piroxicam
Plata, Nitrato de
Polimixina B, Sulfato de
Potasio, Carbonato de
Potasio, Cloruro de
Potasio, Fosfato Dibásico de
Potasio, Hidróxido de
Potasio, Ioduro de
Potasio, Permanganato de
Povidona
Prazicuantel
Prednisolona
Prednisolona, Acetato de
Prednisolona, Fosfato Sódico de
Prednisolona, Hemisuccinato de
Prednisona
Primaquina, Fosfato de
Procainamida, Clorhidrato de
Progesterona
Proguanil, Clorhidrato de
Prometazina, Clorhidrato de
Propilenglicol
Propiliodona
Propilparabeno
Propiltiouracilo
Propofol

Propranolol, Clorhidrato de
Pseudoefedrina, Clorhidrato de
Quinidina, Sulfato de
Quinina, Clorhidrato de
Quinina, Sulfato de
Ranitidina, Clorhidrato de
Resorcinol
Riboflavina
Riboflavina, 5' Fosfato Sódico de
Rifampicina
Sacarina
Sacarina Cálcica
Sacarina Sódica
Salbutamol
Salbutamol, Sulfato de
Salicílico, Ácido
Saquinavir, Mesilato de
Sésamo, Aceite de
Silicio, Dióxido de
Silicio Coloidal, Dióxido de
Simvastatina
Sodio, Acetato de
Sodio, Benzoato de
Sodio, Carbonato de
Sodio, Citrato de
Sodio, Cloruro de
Sodio, Fluoruro de
Sodio, Fosfato Dibásico de
Sodio, Hidróxido de
Sodio, Lauril Sulfato de
Sodio, Metabisulfito de
Sodio, Nitrito de
Sodio, Tartrato de
Sodio, Tiosulfato de
Sórbico, Ácido
Sorbitol
Succínico, Ácido
Sucralfato

Sulbactam Sódico
Sulfacetamida
Sulfadiazina
Sulfadiazina de Plata
Sulfadiazina Sódica
Sulfamerazina
Sulfametoxazol
Sulfasalazina
Sulfúrico, Ácido
Suxametonio, Cloruro de
Talco
Tamoxifeno, Citrato de
Tartárico, Ácido
Teofilina
Testosterona, Cipionato de
Testosterona, Propionato de
Tetracaína
Tetracaína, Clorhidrato de
Tetraciclina
Tetraciclina, Clorhidrato de
Tiabendazol
Tiamina, Clorhidrato de
Tiamina, Mononitrato de
Timolol, Maleato de
Tioconazol
Tioguanina
Tiopental Sódico
Tioridazina
Tiotepa
Tranilcipromina, Sulfato de
Triamcinolona
Trifluoperazina, Clorhidrato de
Trifluridina
Trimetoprima
Tropicamida
Urea
Valproico, Ácido
Vecuronio, Bromuro de

Verapamilo, Clorhidrato de

Vinblastina, Sulfato de

Vindesina, Sulfato de

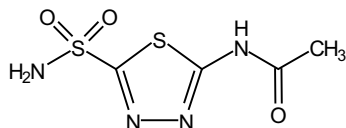
Vitamina A

Warfarina Sódica

Zalcitabina

Zidovudina

ACETAZOLAMIDA



$C_4H_6N_4O_3S_2$

PM: 222,2

59-66-5

Definición - Acetazolamida es *N*-(5-Sulfamoil-1,3,4-tiadiazol-2-il)acetamida. Debe contener no menos de 98,5 por ciento y no más de 101,0 por ciento de $C_4H_6N_4O_3S_2$, calculado sobre la sustancia anhidra y debe cumplir con las siguientes especificaciones.

Caracteres generales - Polvo cristalino blanco o blanco amarillento. Inodoro. Moderadamente soluble en agua prácticamente a ebullición; poco soluble en alcohol; muy poco soluble en agua.

Presenta polimorfismo.

Sustancia de referencia - Acetazolamida SR-FA.

CONSERVACIÓN

En envases bien cerrados.

ENSAYOS

Identificación

A - Absorción Infrarroja <460>. *En fase sólida.*

B - Disolver aproximadamente 100 mg de Acetazolamida en 5 ml de hidróxido de sodio 1 N. Agregar 5 ml de una solución preparada disolviendo 100 mg de clorhidrato de hidroxilamina y 80 mg de sulfato cúprico en 10 ml de agua. Mezclar y calentar esta solución en un baño de vapor durante 5 minutos: se debe producir una solución transparente de color amarillo brillante y no se debe formar un precipitado denso ni desarrollar un color pardo oscuro luego de efectuar la mezcla o el calentamiento.

Determinación de agua <120>

Titulación volumétrica directa. No más de 0,5 %.

Determinación del residuo de ignición <270>

No más de 0,1 %.

Límite de cloruro y sulfato <560>

Cloruro - Digerir 1,5 g de Acetazolamida con 75 ml de agua aproximadamente a 70 °C durante 5 minutos. Enfriar a temperatura ambiente y filtrar: una porción de 25 ml del filtrado no debe presentar más cloruro que el que corresponde a 0,10 ml de ácido clorhídrico 0,020 N (0,014 %).

Sulfato - Una porción de 25 ml del filtrado preparado en el ensayo para *Cloruro* no debe presentar más

sulfato que el que corresponde a 0,20 ml de ácido sulfúrico 0,020 N (0,04 %).

Límite de selenio <610>

No más de 0,003 %; determinado sobre 200 mg de Acetazolamida.

Límite de metales pesados <590>

Método II. No más de 0,002 %.

Sustancias reductoras de plata

Humedecer 5,0 g de Acetazolamida con alcohol. Agregar 125 ml de agua, 10 ml de ácido nítrico y 5,0 ml de nitrato de plata 0,1 N (SV). Agitar mecánicamente durante 30 minutos. Filtrar, agregar al filtrado 5 ml de sulfato férrico amónico (SR) y titular con tiocianato de amonio 0,1 N (SV) hasta punto final color marrón rojizo. Realizar una determinación con un blanco y hacer las correcciones necesarias (ver 780. *Volumetría*). Se deben consumir no menos de 4,8 ml de tiocianato de amonio 0,1 N.

Impurezas comunes <510>

Solución estándar y Solución muestra: emplear una mezcla de acetona y metanol (1:1) como solvente.

Fase móvil: alcohol *n*-propílico e hidróxido de amonio 1 N (88:12).

Revelador: 1.

Impurezas orgánicas volátiles <520>

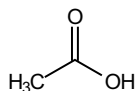
Método III.

Solvente: dimetilsulfóxido.

VALORACIÓN

Pesar exactamente alrededor de 200 mg de Acetazolamida, disolver en 25 ml de dimetilformamida, calentando si fuera necesario. Titular con hidróxido de sodio etanólico 0,1 M (SV), determinando el punto final potenciométricamente. Realizar una determinación con un blanco y hacer las correcciones necesarias (ver 780. *Volumetría*). Cada ml de hidróxido de sodio etanólico 0,1 M equivale a 22,22 mg de $C_4H_6N_4O_3S_2$.

ACÉTICO, ÁCIDO



C₂H₄O₂

PM: 60,1

64-19-7

Definición - Ácido Acético es Ácido etanoico. Debe contener no menos de 36,0 por ciento y no más de 37,0 por ciento, en peso, de C₂H₄O₂ y debe cumplir con las siguientes especificaciones.

Caracteres generales - Líquido transparente e incoloro; posee un olor fuerte y característico. Su densidad relativa es aproximadamente 1,045. Miscible con agua, alcohol y glicerina.

CONSERVACIÓN

En envases de cierre perfecto.

ENSAYOS

Identificación

Debe responder a los ensayos para *Acetato* <410>.

Límite de residuo no volátil

Transferir 50 ml de Ácido Acético a una cápsula de porcelana previamente pesada, evaporar en un baño de vapor bajo campana y secar a 105 °C durante 1 hora: el residuo no debe ser mayor de 1,0 mg (0,005 %). [NOTA: conservar el residuo para el ensayo de *Límite de metales pesados*.]

Cloruro

A 10 ml de una solución de Ácido Acético 1 en 10, agregar 5 gotas de nitrato de plata (SR): no se debe producir opalescencia.

Sulfato

A 10 ml de una solución de Ácido Acético 1 en 10 agregar 5 gotas de cloruro de bario (SR): no se debe producir turbidez.

Límite de metales pesados <590>

Al residuo obtenido en *Límite de residuo no volátil*, agregar 20 ml de ácido clorhídrico 0,1 N, calentar suavemente hasta completar la disolución, diluir con agua a 250 ml y emplear 10 ml de la solución: el límite es 0,001 %.

Sustancias fácilmente oxidables

Transferir 4,0 ml de Ácido Acético a un recipiente con tapón de vidrio, diluir con 20 ml de agua y agregar 0,30 ml de permanganato de potasio 0,10 N: el color rosado no debe cambiar completamente a castaño dentro de los 30 segundos.

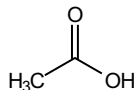
Impurezas orgánicas volátiles <520>

Método II.

VALORACIÓN

Transferir aproximadamente 6 ml de Ácido Acético a un matraz con tapón de vidrio, previamente pesado y pesar nuevamente para obtener el peso de la sustancia a valorar. Agregar 40 ml de agua, luego agregar fenolftaleína (SR) y titular con hidróxido de sodio 1 N (SV). Cada ml de hidróxido de sodio 1 N equivale a 60,1 mg de C₂H₄O₂.

ACÉTICO GLACIAL, ÁCIDO



C₂H₄O₂

PM: 60,1

64-19-7

Definición - Ácido Acético Glacial es Ácido etanoico. Debe contener no menos de 99,5 por ciento y no más de 100,5 por ciento, en peso, de C₂H₄O₂ y debe cumplir con las siguientes especificaciones.

Caracteres generales - Líquido incoloro, transparente, de olor característico. Posee un punto de ebullición de 118 °C y una densidad relativa de 1,05. Miscible con agua, alcohol y glicerina.

CONSERVACIÓN

En envases de cierre perfecto.

ENSAYOS

Identificación

Agregar 3 ml de agua a 0,03 ml de Acético Glacial y neutralizar con una solución de hidróxido de sodio al 8,5 % p/v. Debe responder a los ensayos para *Acetato* <410>.

Determinación de la temperatura de solidificación <180>

No debe ser menor de 15,6 °C.

Límite de residuo no volátil

Debe cumplir con el requisito cuando se ensaya según se indica en *Límite de residuo no volátil* en *Ácido acético*.

Cloruro

Diluir 1,0 ml de Ácido Acético Glacial con 20 ml de agua y agregar 5 gotas de nitrato de plata (SR): no debe producir opalescencia.

Sulfato

Diluir 1,0 ml de Ácido Acético Glacial con 10 ml de agua y agregar 1 ml de cloruro de bario (SR): no debe producir turbidez.

Límite de metales pesados <590>

Al residuo obtenido en *Límite de residuo no volátil*, agregar 20 ml de ácido clorhídrico 0,1 N, calentar suavemente hasta completar la disolución, diluir con agua a 250 ml y emplear 20 ml de la solución: el límite es 5 ppm.

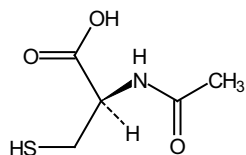
Sustancias fácilmente oxidables

Transferir 2,0 ml de Ácido Acético Glacial a un recipiente con tapón de vidrio, diluir con 10 ml de agua y agregar 0,10 ml de permanganato de potasio 0,10 N: el color rosado no debe cambiar a castaño dentro de las 2 horas.

VALORACIÓN

Transferir aproximadamente 1 ml de Ácido Acético Glacial a un erlenmeyer con tapón de vidrio, previamente pesado, que contenga 20 ml de agua. Pesar nuevamente para obtener el peso de la sustancia a valorar. Agregar 20 ml de agua, luego agregar fenolftaleína (SR) y titular con hidróxido de sodio 1 N (SV). Cada ml de hidróxido de sodio 1 N equivale a 60,1 mg de C₂H₄O₂.

ACETILCISTEÍNA



$C_5H_9NO_3S$

PM: 163,2

616-91-1

Definición - Acetilcisteína es *N*-Acetil-*L*-cisteína. Debe contener no menos de 98,0 por ciento y no más de 102,0 por ciento de $C_5H_9NO_3S$, calculado sobre la sustancia seca y debe cumplir con las siguientes especificaciones.

Caracteres generales - Polvo cristalino blanco. Fácilmente soluble en agua y alcohol; prácticamente insoluble en cloroformo y éter.

Sustancia de referencia - Acetilcisteína SR-FA.

CONSERVACIÓN

En envases de cierre perfecto.

ENSAYOS

Identificación

A - Absorción infrarroja <460>. *En fase sólida.*

B - Determinación del punto de fusión <260> Entre 104 y 110 °C.

Determinación de la rotación óptica <170>

Rotación específica: Entre +21° y +27°.

Solución muestra: transferir 1,25 g de Acetilcisteína a un matraz aforado de 25 ml y mezclar con 1 ml de solución de edetato disódico 1 en 100. Agregar 7,5 ml de solución de hidróxido de sodio 1 en 25 y mezclar hasta disolver. Completar a volumen con solución reguladora de pH 7,0, preparada mezclando 29,5 ml de hidróxido de sodio 1 N, 50 ml de fosfato monobásico de potasio 1 M y cantidad suficiente de agua para obtener 100 ml. [NOTA: emplear un medidor de pH para ajustar a pH 7,0 ± 0,1, mediante el agregado, según sea necesario, de cualquiera de las dos soluciones].

Determinación del pH <250>

Entre 2,0 y 2,8, determinado sobre una solución al 1 %.

Pérdida por secado <680>

Secar a una presión de aproximadamente 50 mm Hg, a 70 °C durante 4 horas: no debe perder más de 1,0 % de su peso.

Determinación del residuo de ignición <270>

Realizar el ensayo sobre 2 g de Acetilcisteína. Calentar sobre una placa calefactora hasta carbonizar completamente, enfriar, agregar 1 ml de ácido sulfúrico y calentar suavemente hasta que comience el desprendimiento de humo. Someter a ignición a 600 °C hasta que se consuma el residuo carbonoso. El residuo no debe ser mayor de 0,5 %.

Límite de metales pesados <590>

Método II. Agregar, gota a gota, 2 ml de ácido nítrico para humedecer la muestra [*Precaución - Tomar las precauciones necesarias ya que se puede producir una explosión*] y proceder según se indica para *Solución muestra:* no más de 0,001 %.

Impurezas orgánicas volátiles <520>

Método I.

VALORACIÓN

Sistema cromatográfico - Emplear un equipo para cromatografía de líquidos con un detector ultravioleta ajustado a 214 nm y una columna de 30 cm × 3,9 mm con fase estacionaria constituida por octadecilsilano químicamente unido a partículas porosas de sílice de 3 a 10 μm de diámetro. El caudal debe ser aproximadamente 1,5 ml por minuto.

Fase móvil - Disolver 6,8 g de fosfato monobásico de potasio en 1 litro de agua. Filtrar y desgasificar. Ajustar a pH 3,0 con ácido fosfórico. Hacer los ajustes necesarios (ver *Aptitud del sistema en 100. Cromatografía*).

Diluyente - Solución de bisulfito de sodio 1 en 2.000, recientemente preparada.

Solución del estándar interno - Disolver 500 mg de *DL*-fenilalanina en 100 ml de *Diluyente*.

Preparación estándar - Disolver una cantidad exactamente pesada de Acetilcisteína SR-FA en *Diluyente* para obtener una solución de aproximadamente 10 mg por ml. Transferir 10,0 ml de esta solución y 10,0 ml de *Solución del estándar interno* a un matraz aforado de 200 ml, completar a volumen con *Diluyente* y mezclar para obtener una solución de aproximadamente 0,5 mg por ml.

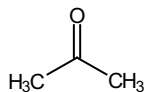
Preparación muestra - Pesar exactamente alrededor de 500 mg de Acetilcisteína y transferir a un matraz aforado de 50 ml. Disolver en *Diluyente*, completar a volumen con el mismo solvente y mezclar. Transferir 10,0 ml de esta solución y 10,0 ml de *Solución del estándar interno* a un matraz aforado de 200 ml, completar a volumen con *Diluyente* y mezclar.

Aptitud del sistema (ver 100. *Cromatografía*) - Cromatografiar la *Preparación estándar* y registrar las respuestas de los picos según se indica en *Pro-*

cedimiento: la resolución R entre los picos de acetilcisteína y DL -fenilalanina no debe ser menor de 6; los tiempos de retención relativos deben ser aproximadamente 0,5 para acetilcisteína y 1,0 para DL -fenilalanina; la desviación estándar relativa para inyecciones repetidas no debe ser mayor de 2,0 %.

Procedimiento - Inyectar por separado en el cromatógrafo volúmenes iguales (aproximadamente 5 μ l) de la *Preparación estándar* y la *Preparación muestra*, registrar los cromatogramas y medir las respuestas de los picos principales. Calcular la cantidad de $C_3H_9NO_3S$ en la porción de Acetilcisteína en ensayo.

ACETONA



C₃H₆O

PM: 58,1

67-64-1

Definición - Acetona es 2-Propanona. Debe contener no menos de 99,0 por ciento de C₃H₆O, calculado sobre la sustancia anhidra y debe cumplir con las siguientes especificaciones.

Caracteres generales - Líquido volátil, transparente, incoloro, móvil y de olor característico. Una solución 1 en 2 debe ser neutra al tornasol. Miscible con agua, alcohol, éter, cloroformo y con la mayoría de los aceites volátiles.

Precaución - *Muy inflamable.*

CONSERVACIÓN

En envases de cierre perfecto, lejos del fuego.

ENSAYOS

Identificación

A - A 1 ml de Acetona agregar 3 ml de hidróxido de sodio diluido y 0,3 ml de una solución de 25 mg de nitroprusiato de sodio por ml. Se debe producir un intenso color rojo que vira a violeta al agregar 3,5 ml de ácido acético.

B - Preparar una solución de acetona en alcohol al 50 % v/v 1 en 10. A 10 ml de esta solución agregar 1 ml de una solución de 10 mg de nitrobenzaldehído por ml de esta misma solución y 0,5 ml de hidróxido de sodio concentrado. Dejar reposar durante 2 minutos y acidificar con ácido acético. Se debe producir color azul verdoso.

Determinación de la densidad relativa <160>

No debe ser mayor de 0,789.

Determinación de agua <120>

Titulación volumétrica directa. Emplear el reactivo del *Método b.* Realizar la determinación sobre 10 ml de Acetona, empleando 20 ml de una mezcla de 2-cloroetanol y cloroformo (1:1) o piridina como solvente. No debe contener más de 0,3 %.

Límite de residuo no volátil

Transferir 100 ml de Acetona a una cápsula de porcelana, previamente pesada, evaporar en un baño de vapor y secar a 105 °C durante 1 hora: el residuo no debe ser mayor de 2 mg (0,004 %).

Sustancias fácilmente oxidables

En un recipiente con tapa de vidrio, mezclar 20 ml de Acetona con 0,10 ml de permanganato de

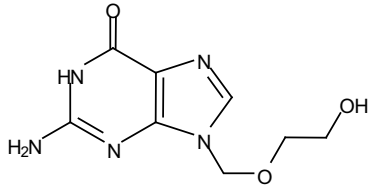
potasio 0,10 N: el color de permanganato de la mezcla debe perdurar durante 15 minutos.

VALORACIÓN

Sistema cromatográfico - Emplear un cromatógrafo de gases equipado con un detector de ionización a la llama y una columna de 1,8 m × 3 mm con un soporte constituido por un copolímero de estireno-divinilbenceno con grupos aromáticos -O y -N, con un área superficial nominal de 400 a 600 m² por g y un diámetro de poro promedio de 0,0076 μm. La temperatura de la columna se debe aumentar a razón de 8 °C por minuto desde 110 hasta 220 °C. Se debe emplear helio como gas transportador.

Procedimiento - Inyectar en el cromatógrafo aproximadamente 0,5 μl de Acetona y registrar el cromatograma. Calcular el porcentaje de C₃H₆O en la porción de Acetona anhidra en ensayo. [NOTA: no se debe aplicar ninguna corrección en cuanto al contenido de agua, ya que el detector de ionización a la llama no responde al agua].

ACICLOVIR



$C_8H_{11}N_5O_3$ PM: 225,2 59277-89-3

Definición - Aciclovir es 9-[(2-Hidroxietoxi)metil]guanina. Debe contener no menos de 98,0 por ciento y no más de 101,0 por ciento de $C_8H_{11}N_5O_3$, calculado sobre la sustancia anhidra y debe cumplir con las siguientes especificaciones.

Caracteres generales - Polvo cristalino blanco o casi blanco. Funde a temperaturas superiores a los 250 °C, con descomposición. Soluble en soluciones diluidas de ácidos minerales e hidróxidos alcalinos; poco soluble en agua; insoluble en alcohol.

Sustancia de referencia - Aciclovir SR-FA.

CONSERVACIÓN

En envases inactivos de cierre perfecto. En un sitio seco.

ENSAYOS

Identificación

A - Absorción infrarroja <460>. *En fase sólida.*

B - Examinar los cromatogramas obtenidos en *Valoración y límite de guanina*. El tiempo de retención del pico principal en el cromatograma obtenido a partir de la *Preparación muestra* se debe corresponder con el obtenido en la *Preparación estándar*.

Determinación de agua <120>

Titulación volumétrica directa. No más de 6,0 %.

Impurezas comunes <510>

Solución muestra: emplear dimetilsulfóxido como solvente.

Solución estándar: emplear dimetilsulfóxido como solvente.

Fase móvil: cloroformo, metanol e hidróxido de amonio (80:20:2).

Volumen de aplicación: 5 µl.

Revelador: 1.

Límite: 1 %.

Impurezas orgánicas volátiles <520>

Método III.

Solvente: dimetilsulfóxido.

VALORACIÓN Y LÍMITE DE GUANINA

Sistema cromatográfico - Emplear un equipo para cromatografía de líquidos con un detector ultravioleta ajustado a 254 nm y una columna de 25 cm × 4,6 mm con fase estacionaria constituida por octadecilsilano químicamente unido a partículas porosas de sílice de 3 a 10 µm de diámetro. El caudal debe ser aproximadamente 3 ml por minuto.

Fase móvil - Ácido acético glacial en agua (1 en 1.000). Filtrar y desgasificar. Hacer los ajustes necesarios (ver *Aptitud del sistema* en 100. *Cromatografía*).

Solución de aptitud del sistema I - Disolver cantidades exactamente pesadas de Aciclovir SR-FA y de guanina en hidróxido de sodio 0,1 N y diluir cuantitativamente y en etapas, si fuera necesario, con agua, para obtener una solución de aproximadamente 0,1 mg por ml de cada una.

Solución de aptitud del sistema II - Disolver una porción exactamente pesada de guanina en hidróxido de sodio 0,1 N y diluir cuantitativamente y en etapas, si fuera necesario, con agua para obtener una solución de aproximadamente 0,7 µg por ml.

Preparación estándar de guanina - Pesar exactamente alrededor de 8,75 mg de guanina, transferir a un matraz aforado de 500 ml, disolver en 50 ml de hidróxido de sodio 0,1 N, completar a volumen con agua y mezclar. Transferir 2,0 ml de esta solución a un matraz aforado de 50 ml, completar a volumen con hidróxido de sodio 0,01 N y mezclar para obtener una solución de aproximadamente 0,7 µg por ml.

Preparación estándar - Pesar exactamente alrededor de 25 mg de Aciclovir SR-FA, transferir a un matraz aforado de 50 ml, disolver en 5 ml de hidróxido de sodio 0,1 N, completar a volumen con agua y mezclar. Transferir 10,0 ml de esta solución a un matraz aforado de 50 ml, completar a volumen con hidróxido de sodio 0,01 N y mezclar para obtener una solución de aproximadamente 0,1 mg por ml.

Preparación muestra - Pesar exactamente alrededor de 100 mg de Aciclovir, transferir a un matraz aforado de 200 ml, disolver en 20 ml de hidróxido de sodio 0,1 N, completar a volumen con agua y mezclar. Transferir 10,0 ml de esta solución a un matraz aforado de 50 ml, completar a volumen con hidróxido de sodio 0,01 N y mezclar.

Aptitud del sistema (ver 100. *Cromatografía*) - Cromatografiar la *Solución de aptitud del sistema I* y registrar las respuestas de los picos según se indica en *Procedimiento*: la resolución *R* entre los picos de aciclovir y guanina no debe ser menor de 2,0; el factor de asimetría no debe ser mayor de 2,0; y la desviación estándar relativa para inyecciones repetidas no debe ser mayor de 2,0 %. Cromatografiar la *Solución de*

aptitud del sistema II y registrar las respuestas de los picos según se indica en *Procedimiento*: la desviación estándar relativa para inyecciones repetidas no debe ser mayor de 2,0 %.

Procedimiento - Inyectar por separado en el cromatógrafo volúmenes iguales (aproximadamente 20 µl) de la *Preparación estándar*, la *Preparación estándar de guanina* y la *Preparación muestra*, registrar los cromatogramas y medir las respuestas de todos los picos.

Calcular la cantidad en porcentaje de guanina en la porción de Aciclovir en ensayo. No debe contener más de 0,7 % de guanina.

Calcular la cantidad de $C_8H_{11}N_5O_3$ en la porción de Aciclovir en ensayo.

AGUA PARA INYECTABLES

H₂O

PM: 18,0

Definición - Agua para Inyectables es el agua utilizada para la preparación de formas farmacéuticas de administración parenteral y cualquier otro uso indicado en esta Farmacopea, obtenida por medio de destilación u ósmosis reversa de doble paso. Se prepara a partir de agua potable o purificada. No debe contener sustancias agregadas y debe cumplir con las siguientes especificaciones.

Caracteres generales - Líquido transparente, incoloro, inodoro e insípido.

ENSAYOS

Carbono orgánico total <40>

No debe contener más de 0,5 mg por litro.

Conductividad en agua calidad farmacéutica <75>

Debe cumplir con los requisitos.

Aluminio <140>

Cuando Agua para Inyectables esté destinada a la preparación de soluciones concentradas para hemodiálisis, no debe contener más de 10 µg por litro.

Ensayo de endotoxinas bacterianas <330>

No debe contener más de 0,25 Unidades de Endotoxina por ml.

AGUA PURIFICADA

H₂O

PM: 18,0

Definición - Agua Purificada es el agua empleada para la preparación de todos los medicamentos que no requieran el uso de *Agua para Inyectables*, a menos que la monografía del producto especifique otra calidad de agua, obtenida por medio de destilación, intercambio iónico, ósmosis reversa o cualquier otro proceso validado. Se prepara a partir de agua potable. No debe contener sustancias agregadas y debe cumplir con las siguientes especificaciones.

Caracteres generales - Líquido transparente, incoloro, inodoro e insípido.

ENSAYOS

Carbono orgánico total <40>

No debe contener más de 0,5 mg por litro.

Sustancias oxidables

[NOTA: realizar este ensayo si no se realiza el ensayo de *Carbono orgánico total*]. A 100 ml de Agua Purificada, agregar 10 ml ácido sulfúrico 2 N y calentar a ebullición. Agregar 0,1 ml de permanganato de potasio 0,1 N y calentar a ebullición durante 5 minutos. Si se forma un precipitado, enfriar en un baño de hielo hasta alcanzar la temperatura ambiente y filtrar a través de un filtro de vidrio sinterizado: el color rosa del filtrado no debe desaparecer completamente.

Conductividad en agua calidad farmacéutica <75>

Debe cumplir con los requisitos.

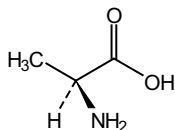
Aluminio <140>

Cuando Agua Purificada esté destinada a la preparación de soluciones concentradas para hemodiálisis, no debe contener más de 10 µg por litro.

Ensayo de endotoxinas bacterianas <330>

Cuando Agua Purificada esté destinada a la preparación de soluciones concentradas para hemodiálisis, no debe contener más de 0,25 Unidades de Endotoxina por ml.

ALANINA



C₃H₇NO₂

PM: 89,1

56-41-7

Caracteres generales - Polvo cristalino blanco o casi blanco o cristales incoloros. Fácilmente soluble en agua; poco soluble en alcohol; insoluble en éter.

Definición - Alanina es *L*-Alanina. Debe contener no menos de 98,5 por ciento y no más de 101,5 por ciento de C₃H₇NO₂, como *L*-alanina, calculado sobre la sustancia seca y debe cumplir con las siguientes especificaciones.

Sustancias de referencia - *L*-Alanina SR-FA. Glicina SR-FA.

CONSERVACIÓN

En envases de cierre perfecto.

ENSAYOS

Identificación

A - Absorción infrarroja <460>. *En fase sólida.*

B - Disolver 0,5 g de Alanina en una mezcla de 1 ml de agua, 0,5 ml de solución de nitrito de sodio al 10 % y 0,25 ml de ácido clorhídrico, agitar: debe producirse desprendimiento de gas. Agregar 2 ml de solución de hidróxido de sodio diluida y luego 0,25 ml de solución de iodo-ioduro de potasio: luego de 30 minutos debe formarse un precipitado amarillo.

Determinación de la rotación óptica <170>

Rotación específica - Entre +13,7° y +15,1°.

Solución muestra: 100 mg por ml, en ácido clorhídrico 6 N.

Determinación del pH <250>

Entre 5,5 y 7,0; determinado sobre una solución 1 en 20.

Pérdida por secado <680>

Secar a 105 °C durante 3 horas: no debe perder más de 0,2 % de su peso.

Determinación del residuo de ignición <270>

No más de 0,15 %.

Límite de cloruro y sulfato <560>

Cloruro - Una porción de 1,0 g no debe presentar más cloruro que el correspondiente a 0,70 ml de ácido clorhídrico 0,020 N (0,05 %).

Sulfato - Una porción de 1,0 g no debe presentar más sulfato que el correspondiente a 0,30 ml de ácido sulfúrico 0,020 N (0,03 %).

Límite de hierro <580>

No más de 0,003 %.

Límite de metales pesados <590>

Método I. No más de 0,0015 %.

Sustancias relacionadas

Fase estacionaria - Emplear una placa para cromatografía en capa delgada (ver 100. *Cromatografía*) recubierta con gel de sílice para cromatografía con indicador de fluorescencia, de 0,25 mm de espesor.

Fase móvil - Alcohol butílico, ácido acético glacial y agua (60:20:20).

Solución estándar - Disolver una cantidad exactamente pesada de Alanina SR-FA en agua para obtener una solución de aproximadamente 0,05 mg por ml.

Solución muestra - Disolver una cantidad exactamente pesada de Alanina en agua para obtener una solución de aproximadamente 10 mg por ml.

Solución de aptitud del sistema - Disolver cantidades exactamente pesadas de Alanina SR-FA y Glicina SR-FA en agua para obtener una solución de aproximadamente 0,4 mg por ml, respectivamente.

Revelador - Disolver 0,2 g de ninhidrina en 100 ml de una mezcla de alcohol butílico y ácido acético 2 N (95:5).

Procedimiento - Aplicar por separado sobre la placa 5 µl de la *Solución muestra*, 5 µl de la *Solución estándar* y 5 µl de la *Solución de aptitud del sistema*. Dejar secar las aplicaciones y desarrollar los cromatogramas hasta que el frente del solvente haya recorrido aproximadamente tres cuartas partes de la longitud de la placa. Retirar la placa de la cámara, marcar el frente del solvente, dejar secar al aire y desarrollar los cromatogramas nuevamente. Dejar secar al aire y pulverizar sobre la placa con *Revelador*. Calentar la placa entre 100 y 105 °C durante 15 minutos y examinar bajo luz blanca: el ensayo solo es válido si el cromatograma obtenido a partir de la *Solución de aptitud del sistema* presenta dos manchas claramente separadas; ninguna mancha en el cromatograma obtenido a partir de la *Solución muestra* debe ser mayor en tamaño o intensidad a la mancha principal en el cromatograma obtenido con la *Solución estándar* (0,5 %); y la suma de las intensidades de todas las manchas no debe ser mayor de 2 %.

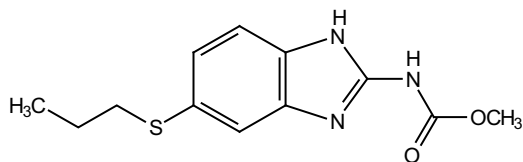
Impurezas orgánicas volátiles <520>

Método I.

VALORACIÓN

Pesar exactamente alrededor de 80 mg de Alana, transferir a un erlenmeyer de 125 ml, disolver en una mezcla de 3 ml de ácido fórmico y 50 ml de ácido acético glacial. Titular con ácido perclórico 0,1 N (SV), determinando el punto final potenciométricamente. Realizar una determinación con un blanco y hacer las correcciones necesarias (ver 780. *Volumetría*). Cada ml de ácido perclórico 0,1 N equivale a 8,91 mg de $C_3H_7NO_2$.

ALBENDAZOL



$C_{12}H_{15}N_3O_2S$ PM: 265,3 54965-21-8

Definición - Albendazol es el Éster metílico del ácido [5-(propiltio)-1H-benzimidazol-2-il]carbámico. Debe contener no menos de 98,0 por ciento y no más de 102,0 por ciento de $C_{12}H_{15}N_3O_2S$, calculado sobre la sustancia seca y debe cumplir con las siguientes especificaciones.

Caracteres generales - Polvo blanco o levemente amarillento. Fácilmente soluble en ácido fórmico anhidro; muy poco soluble en éter y cloruro de metileno; prácticamente insoluble en alcohol y agua.

Sustancias de referencia - Albendazol SR-FA. Oxibendazol SR-FA.

CONSERVACIÓN

En envases bien cerrados.

ENSAYOS

Identificación

A - Absorción infrarroja <460>. *En fase sólida.*

B - Pesar 100 mg de Albendazol, transferir a un matraz aforado de 250 ml, disolver y completar a volumen con una solución de ácido clorhídrico al 2 % v/v en metanol. Transferir 1 ml de esta solución a un matraz aforado de 50 ml y completar a volumen con solución de hidróxido de sodio 0,1 N. El espectro de absorción ultravioleta obtenido con esta solución (ver 470. *Espectrofotometría de absorción ultravioleta y visible*) debe ser similar al obtenido con una solución de Albendazol SR-FA preparada del mismo modo, empleando la solución de hidróxido de sodio 0,1 N como blanco.

Pérdida por secado <680>

Secar entre 100 y 105 °C durante 4 horas: no debe perder más de 0,5 % de su peso.

Determinación del residuo de ignición <270>

No más de 0,2 %.

Sustancias relacionadas

[NOTA: preparar las soluciones en el momento de su uso.]

Sistema cromatográfico - Emplear un equipo para cromatografía de líquidos con un detector

ultravioleta ajustado a 254 nm y una columna de 30 cm × 3,9 mm con fase estacionaria constituida por octadecilsilano químicamente unido a partículas porosas de sílice de 4 µm de diámetro. El caudal debe ser aproximadamente 0,7 ml por minuto.

Fase móvil - Metanol y solución de fosfato monobásico de amonio de aproximadamente 1,67 g por litro (7:3). Filtrar y desgasificar. Hacer los ajustes necesarios (ver *Aptitud del sistema* en 100. *Cromatografía*).

Diluyente - Metanol que contenga 1 % v/v de ácido sulfúrico.

Solución estándar A - Pesar exactamente alrededor de 10 mg de Albendazol, transferir a un matraz aforado de 100 ml, disolver con 10 ml de *Diluyente* y completar a volumen con *Fase móvil*. Transferir 0,5 ml de esta solución a un matraz aforado de 20 ml y completar a volumen con *Fase móvil*.

Solución estándar B - Pesar exactamente alrededor de 50 mg de Albendazol y 50 mg de Oxibendazol SR-FA, transferir a un matraz aforado de 100 ml, disolver con 5 ml de *Diluyente* y completar a volumen con *Fase móvil*.

Solución muestra - Pesar exactamente alrededor de 25 mg de Albendazol, transferir a un matraz aforado de 50 ml, disolver con 5 ml de *Diluyente* y completar a volumen con *Fase móvil*.

Aptitud del sistema (ver 100. *Cromatografía*) - Cromatografiar la *Solución estándar B* y registrar las respuestas de los picos según se indica en *Procedimiento*: la resolución *R* entre los picos de albendazol y oxibendazol no debe ser menor de 3. Cromatografiar la *Solución muestra* durante 1,5 veces el tiempo de retención de albendazol: los tiempos de retención relativos deben ser aproximadamente 0,80 para impureza A (5-(propilsulfanil)-1H-benzimidazol-2-amino), 0,43 para impureza B (metil[5-(propilsulfanil)-1H-benzimidazol-2-il]carbamato) y/o para impureza C (metil[5-(propilsulfonil)-1H-benzimidazol-2-il]carbamato), 0,40 para impureza D (5-(propilsulfonil)-1H-benzimidazol-2-amino), 0,47 para impureza E (metil(1H-benzimidazol-2-il)carbamato) y 0,57 para impureza F (metil[5-(metilsulfanil)-1H-benzimidazol-2-il]carbamato).

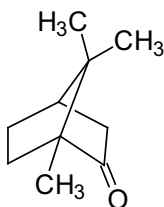
Procedimiento - Inyectar por separado en el cromatógrafo volúmenes iguales (aproximadamente 20 µl) de la *Solución muestra* y la *Solución estándar A*, registrar los cromatogramas y medir las respuestas de todos los picos. A excepción del pico principal en el cromatograma obtenido a partir de la *Solución muestra*, la respuesta de ningún pico debe ser mayor de 1,5 veces la respuesta del pico principal obtenida con la *Solución estándar A* (0,75 %) y la suma de las respuestas de todos los picos no debe

ser mayor de tres veces la respuesta del pico principal obtenido con la *Solución estándar A* (1,5 %). Ignorar cualquier pico con una respuesta menor de 0,1 veces la respuesta del pico principal obtenido con la *Solución estándar A*.

VALORACIÓN

Pesar exactamente alrededor de 250 mg de Albendazol, disolver en 3 ml de ácido fórmico anhidro y agregar 40 ml de ácido acético glacial. Titular con ácido perclórico 0,1 N (SV), determinando el punto final potenciométricamente. Realizar una determinación con un blanco y hacer las correcciones necesarias (ver 780. *Volumetria*). Cada ml de ácido perclórico 0,1 N equivale a 26,53 mg de $C_{12}H_{15}N_3O_2S$.

ALCANFOR



C₁₀H₁₆O

PM: 152,2

76-22-2

Definición - Alcanfor es 1,7,7-Trimetilbicyclo[2.2.1]heptan-2-ona, es obtenido de *Cinnamomum camphora* (Linneo) Nees et Ebermaier (Fam. *Lauraceae*) (Alcanfor Natural) o producido por síntesis (Alcanfor Sintético) y debe cumplir con las siguientes especificaciones.

Caracteres generales - Masas cristalinas, granuladas o cristales blancos o incoloros, traslúcidos, friables. Poco volátil a temperatura ambiente. Muy soluble en alcohol, cloroformo y éter; fácilmente soluble en aceites fijos y volátiles, disulfuro de carbono y éter de petróleo; poco soluble en agua.

CONSERVACIÓN

En envases de cierre perfecto. No exponer a altas temperaturas.

ENSAYOS

Determinación del punto de fusión <260>

Entre 174 y 179 °C.

Determinación de la rotación óptica <170>

Rotación específica: Entre + 41° y + 43° para Alcanfor Natural.

Solución muestra: 100 mg por ml, en alcohol.

[NOTA: Alcanfor Sintético es ópticamente inactivo.]

Aspecto de la solución

Preparar una solución de Alcanfor en éter de petróleo 1 en 10: la solución debe ser transparente.

Límite de residuos no volátiles

Transferir 2 g de Alcanfor a un cristizador previamente pesado, calentar en un baño de vapor hasta que la sublimación sea completa. Secar el residuo obtenido a 120 °C durante 3 horas y pesar: el peso del residuo no debe ser mayor de 1,0 mg (0,05 %).

Halógenos

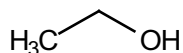
Transferir 100 mg de Alcanfor finamente pulverizado a un tubo de ensayo de aproximadamente 20 cm de largo y 25 mm de diámetro interno, agregar 200 mg de peróxido de sodio y mezclar. Suspender el tubo con un ángulo de 45° con una pinza colocada en la parte superior, calentar cuidadosa-

mente la parte superior y descender gradualmente hacia la parte inferior del tubo hasta completar la incineración. Disolver el residuo obtenido en 25 ml de agua caliente, acidificar con ácido nítrico, filtrar y recolectar el filtrado en un tubo de comparación. Lavar el tubo de ensayo y el filtro con dos porciones de 10 ml de agua caliente y agregar el lavado a la solución filtrada. Agregar 0,5 ml de nitrato de plata 0,1 N, diluir con agua a 50 ml y mezclar. Si la solución desarrolla turbidez, esta no debe ser mayor a la producida por un control preparado de la misma manera empleando 0,05 ml de ácido clorhídrico 0,02 N (350 ppm).

ROTULADO

Indicar en el rótulo si Alcanfor es obtenido en forma natural o preparado sintéticamente.

ALCOHOL



C₂H₆O

PM: 46,1

64-17-5

Definición - Alcohol es Etanol. Debe contener no menos de 92,3 por ciento y no más de 93,8 por ciento en peso, correspondiente a no menos de 94,9 por ciento y no más de 96,0 por ciento en volumen de C₂H₅OH a 15 °C y debe cumplir con las siguientes especificaciones.

Caracteres generales - Líquido incoloro, transparente, volátil, inflamable, higroscópico. Posee un olor característico. Hierve a 78 °C aproximadamente. Miscible con agua y prácticamente con todos los solventes orgánicos.

CONSERVACIÓN

En envases de cierre perfecto, lejos del fuego.

ENSAYOS

Identificación

A - Absorción infrarroja <460>. Proceder según se indica en *Identificación por medio de espectros de referencia*.

B - Absorción ultravioleta <470>

Registrar el espectro de absorción ultravioleta entre 200 y 340 nm en una celda de 1 cm: la absorbancia no debe ser mayor que 0,40 a 240 nm, 0,30 entre 250 y 260 nm y 0,10 entre 270 y 340 nm. Registrar el espectro de absorción ultravioleta desde 235 a 340 nm en una celda de 5 cm empleando agua como blanco. El espectro no debe presentar bandas de absorción significativas.

Determinación de la densidad relativa <160>

Entre 0,812 y 0,816 a 15 °C, correspondiendo a no menos de 92,3 y 93,8 % en peso o entre 94,9 y 96,0 % en volumen de C₂H₅OH.

Acidez o alcalinidad

A 20 ml de Alcohol agregar 20 ml de agua libre de dióxido de carbono y 0,1 ml de fenolftaleína (SR): la solución debe ser incolora. Agregar 1 ml de hidróxido de sodio 0,01 N (SV): la solución debe ser de color rosa (30 ppm expresada como ácido acético).

Determinación del residuo por evaporación

Evaporar 100 ml de Alcohol hasta sequedad en un baño de agua y secar entre 100 y 105 °C durante 1 hora: el residuo no debe pesar más de 2,5 mg (25 ppm).

Impurezas volátiles

Sistema cromatográfico - Emplear un equipo para cromatografía de gases con un detector de ionización a la llama y una columna de vidrio de 30 m × 0,32 mm recubierta con una película de 1,8 μm de una fase estacionaria constituida por poli[(cianopropil)(fenil)]dimetilsiloxano. Mantener el inyector y el detector aproximadamente a 200 y 280 °C, respectivamente. Programar la temperatura de la columna según se indica a continuación:

Tiempo (minutos)	Temperatura (°C)
0 - 12	40
12 - 32	40 → 240
32 - 42	240

Se debe emplear helio como gas transportador y la velocidad lineal debe ser aproximadamente 35 cm por segundo.

Solución muestra A - Emplear el Alcohol en ensayo.

Solución muestra B - Agregar 150 μl de 4-metil-2-pentanol a 500 ml de la *Solución muestra A*.

Solución estándar A - Agregar 100 μl de metanol anhidro a 50 ml de la *Solución muestra A*. Transferir 5,0 ml de esta solución a un matraz aforado de 50 ml y completar a volumen con *Solución muestra A*.

Solución estándar B - Agregar 50 μl de metanol anhidro y 50 μl de acetaldehído a 50 ml de la *Solución muestra A*. Transferir 100 μl de esta solución a un matraz aforado de 10 ml y completar a volumen con *Solución muestra A*.

Solución estándar C - Agregar 150 μl de acetal a 50 ml de la *Solución muestra A*. Transferir 100 μl de esta solución a un matraz aforado de 10 ml y completar a volumen con *Solución muestra A*.

Solución estándar D - Agregar 100 μl de benceno a 100 ml de la *Solución muestra A*. Transferir 100 μl de esta solución a un matraz aforado de 50 ml y completar a volumen con *Solución muestra A*.

Aptitud del sistema (ver 100. *Cromatografía*) - Cromatografiar la *Solución estándar B* según se indica en *Procedimiento*: la resolución *R* entre los picos de acetaldehído (primer pico) y metanol (segundo pico) no debe ser menor de 1,5.

Procedimiento - Inyectar por separado en el cromatógrafo volúmenes iguales (aproximadamente 1 μl) de *Solución muestra A*, *Solución muestra B*, *Solución estándar A*, *Solución estándar B*, *Solución estándar C* y *Solución estándar D*, registrar los cromatogramas y medir las respuestas de todos los picos. La respuesta del pico de metanol en el cromatograma obtenido a partir de la *Solución muestra*

A no debe ser mayor que la mitad de la respuesta del pico obtenido con la *Solución estándar A* (200 ppm).

Calcular la suma de los contenidos de acetaldehído y de acetal en ppm (v/v) por la fórmula siguiente:

$$\frac{10A_A}{E_B - A_A} + \frac{30R_A}{R_C - R_A}$$

en la cual A_A es la respuesta del pico de acetaldehído obtenido a partir de la *Solución muestra A*, E_B es la respuesta del pico de acetaldehído obtenido a partir de la *Solución estándar B*, R_A es la respuesta del pico de acetal obtenido a partir de la *Solución muestra A*, R_C es la respuesta del pico de acetal obtenido a partir de la *Solución estándar C*: la suma de las respuestas de los picos de acetaldehído y acetal a partir de la *Solución muestra A* no debe ser mayor a 10 ppm, expresado como acetaldehído.

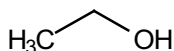
Calcular el contenido de benceno en ppm (v/v) por la fórmula siguiente:

$$2B_A / (E_D - B_A)$$

en la cual B_A es la respuesta del pico de benceno obtenido a partir de la *Solución muestra A* y E_D es la respuesta del pico de benceno obtenido con la *Solución estándar D*: no debe contener más de 2 ppm (v/v) de benceno.

La suma de otras impurezas en el cromatograma obtenido a partir de la *Solución muestra B* no debe ser mayor a la respuesta del pico de 4-metil-2-pentanol en el cromatograma obtenido con la *Solución muestra B* (300 ppm). Ignorar cualquier pico con una respuesta menor a 0,03 veces la respuesta del pico de 4-metil-2-pentanol en el cromatograma obtenido con la *Solución muestra B* (9 ppm).

ALCOHOL ABSOLUTO



$\text{C}_2\text{H}_6\text{O}$

PM: 46,1

64-17-5

Definición - Alcohol Absoluto es etanol. Debe contener no menos de 99,2 por ciento en peso, correspondiente a no menos de 99,5 por ciento en volumen de $\text{C}_2\text{H}_5\text{OH}$ a 15 °C y debe cumplir con las siguientes especificaciones.

Caracteres generales - Líquido incoloro, transparente, volátil, inflamable. Higroscópico. Posee un olor característico. Hierve a 78 °C aproximadamente. Miscible con agua y prácticamente con todos los solventes orgánicos.

CONSERVACIÓN

En envases de cierre perfecto, lejos del fuego.

ENSAYOS

Identificación

A - Absorción infrarroja <460>. Proceder según se indica en *Identificación por medio de espectros de referencia*.

B - Absorción ultravioleta <470>

Proceder según se indica en *Identificación B en Alcohol*.

Determinación de la densidad relativa <160>

No más de 0,7962 a 15 °C, correspondiendo a no menos de 99,2 % de $\text{C}_2\text{H}_5\text{OH}$ en peso.

Acidez o alcalinidad

Debe cumplir con los requisitos cuando se ensaya según se indica en *Acidez o alcalinidad en Alcohol*.

Determinación del residuo por evaporación

Debe cumplir con los requisitos cuando se ensaya según se indica en *Determinación del residuo por evaporación en Alcohol*.

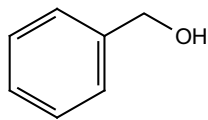
Impurezas volátiles

Sistema cromatográfico, Solución muestra B, Solución estándar A, Solución estándar B, Solución estándar C, Solución estándar D, Aptitud del sistema - Proceder según se indica en *Impurezas volátiles en Alcohol*.

Solución muestra A - Emplear el Alcohol Absoluto en ensayo.

Procedimiento - Proceder según se indica en *Impurezas volátiles en Alcohol*.

ALCOHOL BENCÍLICO



C₇H₈O

PM: 108,1

100-51-6

Definición - Alcohol Bencílico es bencenometanol. Debe contener no menos de 98,0 por ciento y no más de 100,5 por ciento de C₇H₈O y debe cumplir con las siguientes especificaciones.

Caracteres generales - Líquido incoloro, límpido y oleoso. Punto de ebullición aproximadamente 206 °C, sin descomposición. Es neutro frente al tornasol. Fácilmente soluble en alcohol de 50°; soluble en agua. Miscible con alcohol, grasas y aceites esenciales. Densidad relativa: 1,043 a 1,049 a 20 °C.

CONSERVACIÓN

En envases inactínicos de cierre perfecto, bajo nitrógeno a una temperatura de 2 a 8 °C.

ENSAYOS

Identificación

Absorción infrarroja <460>. Proceder según se indica en *Identificación por medio de espectros de referencia*.

Determinación del índice de refracción <230>

Entre 1,538 y 1,541, a 20 °C.

Acidez

A 10 ml de Alcohol Bencílico agregar 10 ml de alcohol neutralizado y 1 ml de fenolftaleína (SR). Titular con hidróxido de sodio 0,10 N (SV) hasta punto final rosado: no deben consumirse más de 1,0 ml.

Determinación del índice de peróxidos <225>

Método I. No más de 5.

Determinación del residuo por evaporación

Luego de confirmar que la sustancia en ensayo cumple con el ensayo de *Determinación del índice de peróxidos*, pesar exactamente alrededor de 10 g y evaporar a sequedad en un baño de agua. Secar el residuo entre 100 y 105 °C durante una hora, enfriar en un desecador y pesar: el residuo no debe pesar más de 5 mg (0,05 %).

Benzaldehído y otras sustancias relacionadas

Sistema cromatográfico - Emplear un equipo para cromatografía de gases con un detector de ionización a la llama y una columna de vidrio de 30 m × 0,32 mm recubierta con una película de 0,5 μm de una fase estacionaria constituida por

polietilenglicol de peso molecular aproximadamente 20.000. Mantener el inyector y el detector aproximadamente a 200 y 310 °C, respectivamente. La temperatura de la columna se mantiene a 50 °C y se programa un aumento de 5 °C por minuto hasta alcanzar 220 °C durante 35 minutos. Se debe emplear helio como gas transportador y la velocidad lineal debe ser aproximadamente 25 cm por segundo.

Solución muestra - Emplear el Alcohol Bencílico en ensayo.

Solución de etilbenceno - Pesar exactamente alrededor de 100 mg de etilbenceno, transferir a un matraz aforado de 10 ml y completar a volumen con *Solución muestra*. Transferir 2,0 ml de esta solución a un matraz aforado de 20 ml y completar a volumen con *Solución muestra*.

Solución de dicitlohexilo - Pesar exactamente alrededor de 2.000 mg de dicitlohexilo, transferir a un matraz aforado de 10 ml y completar a volumen con *Solución muestra*. Transferir 2,0 ml de esta solución a un matraz aforado de 20 ml y completar a volumen con *Solución muestra*.

Alcohol Bencílico no destinado a uso parenteral

Solución estándar - Pesar exactamente alrededor de 750 mg de benzaldehído y 500 mg de ciclohexilmetanol, transferir a un matraz aforado de 25 ml y completar a volumen con *Solución muestra*. Transferir 1,0 ml de esta solución a un matraz aforado de 20 ml, agregar una mezcla de 2,0 ml de *Solución de etilbenceno* y 3,0 ml de *Solución de dicitlohexilo* y completar a volumen con *Solución muestra*.

Aptitud del sistema (ver 100. *Cromatografía*) - Cromatografiar la *Solución estándar* y registrar las respuestas de los picos según se indica en *Procedimiento*: el tiempo de retención de alcohol bencílico debe ser aproximadamente 26 minutos; los tiempos de retención relativos deben ser aproximadamente 0,28 para etilbenceno, 0,59 para dicitlohexilo, 0,68 para benzaldehído, 0,71 para ciclohexilmetanol y 1,0 para alcohol bencílico; la resolución *R* entre los picos de benzaldehído y ciclohexilmetanol no debe ser menor de 3,0. Ajustar la sensibilidad del detector de tal modo que el pico obtenido a partir del etilbenceno en la *Solución estándar* no sea menor al 30 % de la escala completa del registrador.

Procedimiento - Inyectar por separado en el cromatógrafo volúmenes iguales (aproximadamente 0,1 μl) de *Solución de etilbenceno*, *Solución de dicitlohexilo*, *Solución estándar* y *Solución muestra*, registrar los cromatogramas y medir las respuestas de los picos principales. En el cromatograma obtenido a partir de la *Solución muestra* no debe encontrarse ningún pico con el mismo tiempo

de retención que el pico principal obtenido con la *Solución de etilbenceno* y la *Solución de dicitclohexilo*, y la respuesta del pico de benzaldehído no debe ser mayor que la diferencia entre la respuesta del pico de benzaldehído obtenido con la *Solución estándar* (0,15 %) y la obtenida con la *Solución muestra*; la respuesta del pico correspondiente al ciclohexilmetanol en el cromatograma obtenido a partir de la *Solución muestra* no debe ser mayor que la diferencia entre la respuesta del pico de ciclohexilmetanol obtenido con la *Solución estándar* (0,10 %) y la respuesta del pico de ciclohexilmetanol en el cromatograma obtenido con la *Solución muestra*; la suma de las respuestas de todos los picos con un tiempo de retención relativo menor que el correspondiente al Alcohol Bencílico obtenido a partir de la *Solución muestra* no debe ser mayor a cuatro veces la repuesta del pico correspondiente al etilbenceno obtenido con la *Solución estándar* (0,04 %); la suma de las respuestas de todos los picos con un tiempo de retención relativo mayor que el correspondiente al Alcohol Bencílico obtenido a partir de la *Solución muestra* no debe ser mayor que la respuesta del pico correspondiente al dicitclohexilmetanol obtenido con la *Solución estándar* (0,3 %). Ignorar cualquier pico con una respuesta menor a 0,01 veces la respuesta del pico correspondiente a etilbenceno obtenido a partir de la *Solución estándar*.

Alcohol Bencílico destinado a uso parenteral

Solución estándar - Pesar exactamente alrededor de 250 mg de benzaldehído y 500 mg de ciclohexilmetanol, transferir a un matraz aforado de 25 ml y completar a volumen con *Solución muestra*. Transferir 1,0 ml de esta solución a un matraz aforado de 20 ml, agregar una mezcla de 2,0 ml de *Solución de etilbenceno* y 2,0 ml de *Solución de dicitclohexilo* y completar a volumen con *Solución muestra*.

Aptitud del sistema (ver 100. *Cromatografía*) - Proceder según se indica en *Aptitud del sistema* en *Alcohol Bencílico no destinado a uso parenteral*.

Procedimiento - Inyectar por separado en el cromatógrafo volúmenes iguales (aproximadamente 0,1 μ l) de *Solución de etilbenceno*, *Solución de dicitclohexilo*, *Solución estándar* y *Solución muestra*, registrar los cromatogramas y medir las respuestas de los picos principales. En el cromatograma obtenido a partir de la *Solución muestra* no debe encontrarse ningún pico con el mismo tiempo de retención que el pico principal de la *Solución de etilbenceno* y la *Solución de dicitclohexilo* y la respuesta del pico de benzaldehído no debe ser mayor que la diferencia entre la respuesta del pico de benzaldehído obtenido con la *Solución estándar*

(0,05 %) y la respuesta del pico de benzaldehído obtenido con la *Solución muestra*; la respuesta del pico de ciclohexilmetanol en el cromatograma obtenido a partir de la *Solución muestra* no debe ser mayor que la diferencia entre la respuesta del pico de ciclohexilmetanol obtenido con la *Solución estándar* (0,10 %) y la repuesta del pico de ciclohexilmetanol en el cromatograma obtenido con la *Solución muestra*; la suma de las repuestas de cualquier pico con un tiempo de retención relativo menor que el correspondiente al Alcohol Bencílico obtenido a partir de la *Solución muestra* no debe ser mayor a dos veces la repuesta del pico de etilbenceno obtenido con la *Solución estándar* (0,02 %); la suma de las respuestas de todos los picos con un tiempo de retención relativo mayor que el correspondiente al Alcohol Bencílico obtenido a partir de la *Solución muestra* no debe ser mayor que la respuesta del pico de dicitclohexilmetanol obtenido con la *Solución estándar* (0,2 %). Descartar cualquier pico con una respuesta menor a 0,01 veces la respuesta del pico correspondiente a etilbenceno obtenido a partir de la *Solución estándar*.

VALORACIÓN

Pesar exactamente alrededor de 900 mg de Alcohol Bencílico, transferir a un erlenmeyer y agregar 15,0 ml de una mezcla de piridina y anhídrido acético (7:1). Calentar a reflujo durante 30 minutos. Enfriar, agregar 25 ml de agua, 5 gotas de fenolftaleína (SR1) y titular con hidróxido de sodio 1 N (SV). Realizar una determinación con un blanco y hacer las correcciones necesarias (ver 780. *Volumetría*). Calcular el porcentaje de C_7H_8O por la fórmula siguiente:

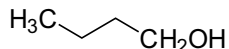
$$10,81V/P$$

en la cual V es el volumen en ml de hidróxido de sodio 1 N consumido y P es el peso en g de Alcohol Bencílico.

ROTULADO

Indicar en el rótulo si Alcohol Bencílico está destinado para la preparación de formas farmacéuticas parenterales.

ALCOHOL BUTÍLICO



C₄H₁₀O

PM: 74,1

71-36-3

Sinonimia - Butanol.

Definición - Alcohol Butílico es Alcohol *n*-Butílico y debe cumplir con las siguientes especificaciones.

Caracteres generales - Líquido incoloro, transparente. Miscible con agua y alcohol.

CONSERVACIÓN

En envases bien cerrados, protegido del calor.

ENSAYOS

Determinación de la densidad relativa <160>
Entre 0,807 y 0,809; determinada a 25 °C.

Determinación del intervalo de destilación <240>

Metodo II. Alcohol Butílico debe destilar en un intervalo de 1,5 °C, el cual debe incluir el valor 117,7 °C.

Acidez

Transferir 74 ml de Alcohol Butílico, que corresponden a 60 g, a un erlenmeyer, agregar unas gotas de fenolftaleína (SR) y titular con solución alcohólica de hidróxido de potasio 0,02 N, hasta desarrollo de color rosado persistente durante no menos de 15 segundos: no se deben consumir más de 2,5 ml.

Límite de sustancias no volátiles

Evaporar 100 ml de Alcohol Butílico en un crisol de porcelana, previamente pesado, en un baño de vapor y secar a 105 °C durante 30 minutos: el peso del residuo no debe ser mayor de 4 mg (0,004 %).

Determinación de agua <120>

Titulación volumétrica directa. No más de 0,1 %.

Aldehídos

Transferir 10 ml de nitrato de plata amoniacal (SR) a un recipiente apropiado, agregar 10 ml de Alcohol Butílico y mezclar. Dejar reposar durante 30 minutos protegido de la luz: no debe producirse color, aunque puede formarse un leve precipitado entre las dos fases.

Éter butílico

Sistema cromatográfico - Emplear un equipo para cromatografía de gases con un detector de conductividad térmica y una columna de acero de

2 m × 6 mm con fase estacionaria constituida por un 25 % de 3,3'-tiodipropionitrilo sobre un soporte de malla comprendida entre 30 y 40, preparado con ladrillo refractario molido y calcinado o quebrado, con arcilla como aglutinante, por arriba de los 900 °C y lavado ácido. Mantener la temperatura de la columna a 85 °C. Se debe emplear helio como gas transportador y el caudal debe ser aproximadamente 75 ml por minuto.

Solución muestra - Emplear Alcohol Butílico.

Aptitud del sistema (ver 100. Cromatografía) - Cromatografiar la *Solución muestra* y registrar las respuestas de los picos según se indica en *Procedimiento*: los tiempos de retención deben ser de 6,0 minutos para el éter butílico, 12 minutos para 2-butanol, 17 minutos para el agua, 18 minutos para el alcohol isobutílico y 25 minutos para el alcohol butílico.

Procedimiento - Inyectar en el cromatógrafo aproximadamente 10 µl de *Solución muestra*, registrar los cromatogramas y medir las respuestas de todos los picos. La respuesta del pico de éter butílico no debe ser mayor de 0,2 % de la suma de todas las respuestas.

ALCOHOL CETÍLICO

C₁₆H₃₄O PM: 242,4 36653-82-4

Definición - Alcohol Cetílico es 1-Hexadecanol. Debe contener no menos de 90,0 por ciento de C₁₆H₃₄O y debe cumplir con las siguientes especificaciones.

Caracteres generales - Polvo, masa, escamas o gránulos blancos, untuosos. Soluble en alcohol y éter; insoluble en agua.

Sustancia de referencia - Alcohol Cetílico SR-FA.

CONSERVACIÓN

En envases bien cerrados.

ENSAYOS

Identificación

Examinar los cromatogramas obtenidos en *Valoración*. El tiempo de retención del pico principal en el cromatograma obtenido a partir de la *Solución muestra* se debe corresponder con el pico principal obtenido con la *Solución de aptitud del sistema*.

Determinación del punto de fusión <260>

Metodo II. Debe estar comprendido entre 45 y 50 °C.

Determinación del índice de acidez <480>

No más de 2.

Determinación del índice de iodo <480>

No más de 5.

Determinación del índice de hidroxilo <480>

Pesar exactamente alrededor de 2 g de Alcohol Cetílico, transferir a un erlenmeyer con tapón esmerilado perfectamente seco, agregar 2 ml de piridina y 10 ml de tolueno. Agregar 10 ml de una mezcla de tolueno y cloruro de acetilo (90:10). Tapar, asegurar el tapón y calentar en un baño de agua entre 60 y 65 °C durante 20 minutos. Agregar 25 ml de agua, tapar y agitar vigorosamente durante algunos minutos hasta descomponer todo el cloruro de acetilo. Agregar 0,5 ml de fenolftaleína (SR) y titular con hidróxido de sodio 1 N (SV) hasta punto final rosado permanente, agitando hacia el final de la titulación para mantener la emulsión. Realizar una determinación con un blanco. Calcular el índice de hidroxilo en la porción de Alcohol Cetílico en ensayo por la fórmula siguiente:

$$56,1(V_m - V_b)/P$$

en la cual V_m y V_b son los volúmenes de hidróxido de sodio en ml consumidos por la muestra y por el blanco, respectivamente; y P es el peso en g de

Alcohol Cetílico en ensayo. Debe estar comprendido entre 218 y 238.

VALORACIÓN

Sistema cromatográfico - Emplear un equipo para cromatografía de gases con un detector de ionización a la llama y una columna de 2 m × 3 mm con 10 % de goma de dimetilpolisiloxano sobre un soporte formado por tierra silícea para cromatografía de gases que ha sido calcinada a 900 °C mezclando diatomea con carbonato de sodio [NOTA: la tierra silícea se debe lavar primero con ácido, luego con agua hasta neutralidad, pero no se debe lavar con bases. La tierra silícea puede ser silanizada al tratarla con un agente como dimetildiclorosilano para bloquear los grupos silanoles superficiales]. Mantener la columna, el detector y el inyector aproximadamente a 205, 250 y 275 °C, respectivamente. Se debe emplear helio como gas transportador y el caudal debe estar comprendido entre 30 y 60 ml por minuto.

Solución de aptitud del sistema - Disolver una cantidad exactamente pesada de Alcohol Cetílico SR-FA y *alcohol esterarílico* en alcohol absoluto para obtener una solución de aproximadamente 9 mg por ml y 1 mg por ml, respectivamente.

Preparación muestra - Disolver 100 mg de Alcohol Cetílico en 10 ml de alcohol absoluto y mezclar.

Aptitud del sistema (ver 100. *Cromatografía*) - Cromatografiar la *Solución de aptitud del sistema* según se indica en *Procedimiento*: la resolución R entre los picos de alcohol cetílico y alcohol estearílico no debe ser menor de 4,0 y la desviación estándar relativa para inyecciones repetidas calculada en relación entre las respuestas de alcohol cetílico y alcohol estearílico, no debe ser mayor de 1,5 %.

Procedimiento - Inyectar en el cromatógrafo aproximadamente 2 μ l de *Preparación muestra*, registrar los cromatogramas y medir las respuestas de los picos principales. Calcular el contenido de C₁₆H₃₄O en la porción de Alcohol Cetílico en ensayo en relación a la suma de las respuestas de todos los picos, excepto la respuesta del pico de alcohol absoluto.

ALCOHOL CETOESTEARÍLICO

Definición - Alcohol Cetoestearílico debe contener no menos de 40,0 por ciento de alcohol estearílico ($C_{18}H_{38}O$) y la suma del contenido de alcohol estearílico y alcohol cetílico ($C_{16}H_{34}O$) no debe ser menor de 90,0 por ciento. Alcohol Cetoestearílico debe cumplir con las siguientes especificaciones.

Caracteres generales - Escamas o gránulos blancos, untuosos, con un débil olor característico. Soluble en alcohol y éter; insoluble en agua.

Sustancias de referencia - Alcohol Estearílico SR-FA. Alcohol Cetílico SR-FA.

CONSERVACIÓN

En envases bien cerrados.

ENSAYOS

Identificación

Examinar los cromatogramas obtenidos en *Valoración*. El tiempo de retención de los picos principales en el cromatograma obtenido a partir de la *Solución muestra* se debe corresponder con los picos principales obtenidos con la *Solución de aptitud del sistema*.

Determinación del punto de fusión <260>

Entre 48 y 55 °C.

Determinación del índice de acidez <480>

No más de 2.

Determinación del índice de iodo <480>

No más de 4.

Determinación del índice de hidroxilo <480>

Proceder según se indica en 480. *Determinación del índice de hidroxilo en Alcohol Cetílico*. Debe estar comprendido entre 208 y 228.

VALORACIÓN

Sistema cromatográfico y Aptitud del sistema - Proceder según se indica en *Valoración en Alcohol Cetílico*.

Solución de aptitud del sistema - Pesar exactamente alrededor de 50 mg de Alcohol Estearílico SR-FA y 50 mg de Alcohol Cetílico SR-FA y disolver en alcohol para obtener una solución de aproximadamente 5 mg de Alcohol Estearílico por ml y 5 mg de Alcohol Cetílico por ml.

Preparación muestra - Pesar exactamente alrededor de 100 mg de Alcohol Cetoestearílico, transferir a un matraz aforado de 10 ml, completar a volumen con alcohol absoluto y mezclar.

Procedimiento - Inyectar en el cromatógrafo

aproximadamente 2 μ l de *Preparación muestra*, registrar los cromatogramas y medir las respuestas de los picos principales. Calcular el contenido de $C_{16}H_{34}O$ en la porción de Alcohol Cetoestearílico en ensayo en relación a la suma de las respuestas de todos los picos excepto la respuesta del pico de alcohol absoluto. Calcular el contenido de $C_{18}H_{38}O$ en la porción de Alcohol Cetoestearílico en ensayo en relación a la suma de las respuestas de todos los picos excepto la respuesta del pico de alcohol absoluto.

ALCOHOL ESTEARÍLICO

$C_{18}H_{38}O$ PM: 270,5 112-92-5

Definición - Alcohol Estearílico es 1-Octadecanol. Debe contener no menos de 90,0 por ciento de $C_{18}H_{38}O$ y el resto de alcoholes relacionados. Alcohol Estearílico debe cumplir con las siguientes especificaciones.

Caracteres generales - Escamas o gránulos blancos, untuosos. Soluble en alcohol y éter. Insoluble en agua.

Sustancia de referencia - Alcohol Estearílico SR-FA.

CONSERVACIÓN

En envases bien cerrados.

ENSAYOS

Identificación

Examinar los cromatogramas obtenidos en *Valoración*. El tiempo de retención del pico principal en el cromatograma obtenido a partir de la *Solución muestra* se debe corresponder con el pico principal obtenido con la *Solución de aptitud del sistema*.

Determinación del punto de fusión <260>
Entre 55 y 60 °C.

Determinación del índice de acidez <480>
No más de 2.

Determinación del índice de iodo <480>
No más de 2.

Determinación del índice de hidroxilo <480>
Proceder según se indica en 480. *Determinación del índice de hidroxilo en Alcohol Cetílico*. Debe estar comprendido entre 195 y 220.

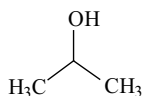
VALORACIÓN

Sistema cromatográfico, Preparación muestra y Aptitud del sistema - Proceder según se indica en *Valoración en Alcohol Cetílico*.

Solución de aptitud del sistema - Disolver una cantidad exactamente pesada de Alcohol Estearílico SR-FA y *Alcohol Cetílico* en alcohol absoluto para obtener una solución de aproximadamente 9 mg por ml y 1 mg por ml, respectivamente.

Procedimiento - Inyectar por separado en el cromatógrafo aproximadamente 2 μ l de *Preparación muestra*, registrar los cromatogramas y medir las respuestas de los picos principales. Calcular el contenido de $C_{18}H_{38}O$ en la porción de Alcohol Estearílico en ensayo en relación a la suma de las respuestas de todos los picos excepto la respuesta del pico de alcohol absoluto.

ALCOHOL ISOPROPÍLICO



C₃H₈O

PM: 60,1

67-63-0

Sinonimia - Isopropanol.

Definición - Alcohol Isopropílico es 2-Propanol y debe cumplir con las siguientes especificaciones.

Caracteres generales - Líquido incoloro, transparente. Miscible con agua y alcohol.

CONSERVACIÓN

En envases inactínicos bien cerrados.

ENSAYOS

Identificación

A - Densidad relativa <120>. Entre 0,785 y 0,789.

B - Índice de refracción <230>. Entre 1,376 y 1,379, determinado a 20,0 ± 0,5 °C.

C - A 1 ml de Alcohol Isopropílico, agregar 2 ml de una solución de dicromato de potasio al 10,6 % y 1 ml de ácido sulfúrico diluido y calentar a ebullición: se debe producir vapor que vira a verde un trozo de papel de filtro impregnado con nitrobenzaldehído (SR). Humedecer el papel con ácido clorhídrico diluido: debe virar a color azul.

Acidez o alcalinidad

Calentar a ebullición suave 25 ml de Alcohol Isopropílico durante 5 minutos, agregar 25 ml de agua libre de dióxido de carbono y dejar enfriar protegido del dióxido de carbono del aire. Agregar 0,1 ml de fenolftaleína (SR): la solución debe permanecer incolora. No se debe consumir más de 0,6 ml de hidróxido de sodio 0,01 N para virar el color del indicador a rosa pálido.

Absorción ultravioleta <470>

Registrar el espectro de absorción ultravioleta entre 230 y 310 nm empleando agua como blanco. La absorbancia no debe ser mayor de 0,30 a 230 nm, y de 0,10 a 250 nm. El espectro no debe presentar bandas de absorción significativas.

Peróxidos

Transferir 8 ml de almidón-ioduro de potasio (SR1) a un tubo de ensayo con tapón esmerilado con una capacidad no menor de 18 ml, completar con Alcohol Isopropílico, agitar vigorosamente y dejar reposar protegido de la luz durante 30 minutos: no debe desarrollar coloración.

Sustancias no volátiles

Luego de confirmar que la sustancia en ensayo cumple con los requisitos del ensayo de *Peróxidos*, evaporar 100 g de Alcohol Isopropílico a sequedad en un baño de agua y secar en estufa a una temperatura comprendida entre 100 y 105 °C: el peso del residuo no debe ser mayor de 2 mg (20 ppm).

Determinación de agua <120>

Titulación volumétrica directa. No más de 0,5 %, determinado sobre 5,0 g.

Benceno y sustancias relacionadas

Sistema cromatográfico - Emplear un equipo para cromatografía de gases con un detector de ionización a la llama y una columna de vidrio de 30 m × 0,32 mm recubierta con una película de 1,8 μm de fase estacionaria constituida por poli[(cianopropil)(fenil)]dimetilsiloxano. Mantener el inyector y el detector aproximadamente 280 °C. Programar la temperatura de la columna según se indica a continuación:

Tiempo (minutos)	Temperatura (°C)
0 - 12	40
12 - 32	40 → 240
32 - 42	240

Se debe emplear helio como gas transportador y la velocidad lineal debe ser aproximadamente 35 cm por segundo.

Solución muestra A - Emplear Alcohol Isopropílico.

Solución muestra B - Transferir 1,0 ml de 2-butanol a un matraz aforado de 50 ml y completar a volumen con *Solución muestra A*. Transferir 5 ml de esta solución a un matraz aforado de 100 ml y completar a volumen con *Solución muestra A*.

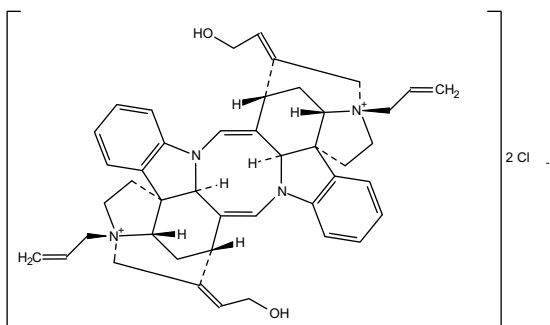
Solución estándar A - Transferir 0,5 ml de 2-butanol a un matraz aforado de 50 ml, agregar 0,5 ml de propanol y completar a volumen con *Solución muestra A*. Transferir 5 ml de esta solución a un matraz aforado de 50 ml y completar a volumen con *Solución muestra A*.

Solución estándar B - Transferir 100 μl de benceno a un matraz aforado de 100 ml y completar a volumen con *Solución muestra A*. Transferir 0,20 ml de esta solución a un matraz aforado de 100 ml y completar a volumen con *Solución muestra A*.

Aptitud del sistema (ver 100. *Cromatografía*) - Cromatografiar la *Solución estándar A* y registrar las respuestas de los picos según se indica en *Procedimiento*: la resolución *R* entre los picos de propanol (primer pico) y 2-butanol (segundo pico) no debe ser menor de 10.

Procedimiento - Inyectar por separado en el cromatógrafo volúmenes iguales (aproximadamente 1 µl) de *Solución muestra A*, *Solución muestra B*, *Solución estándar A* y *Solución estándar B*, registrar los cromatogramas y medir las respuestas de todos los picos. La respuesta del pico de benceno en el cromatograma obtenido a partir de la *Solución muestra A* no debe ser mayor que la mitad de la respuesta del pico obtenido con la *Solución estándar B* (2 ppm). La suma de otras impurezas en el cromatograma obtenido a partir de la *Solución muestra B* no debe ser mayor a tres veces la respuesta del pico de 2-propanol en el cromatograma obtenido con la *Solución muestra B* (0,3 %).

ALCURONIO, CLORURO DE



$C_{44}H_{50}Cl_2N_4O_2$

PM: 738,0

15180-03-7

Definición - Cloruro de Alcuronio es Dicloruro de (23*E*,26*E*)-(1*R*,3*aS*,10*S*,11*aS*,12*R*,14*aS*,19*aS*,20*bS*,21*S*,22*aS*)-23,26-bis(2-hidroxiethyliden-1,12-diprop-2-enil-2,3,11,11*a*,13,14,22,22*a*-octahidro-10*H*,21*H*-1,21:10,12-dietano-19*aH*,20*bH*-[1,5]diazocino[1,2,3-*lm*:5,6,7-*l'm'*]dipirrol[2,3-*d*:2',3']dicarbazolina. Debe contener no menos de 98,0 por ciento y no más de 102,0 por ciento de $C_{44}H_{50}Cl_2N_4O_2$, calculado sobre la sustancia anhidra y libre de alcohol isopropílico y debe cumplir con las siguientes especificaciones.

Caracteres generales - Polvo cristalino blanco o blanco-grisáceo. Muy soluble en agua y metanol; soluble en alcohol; prácticamente insoluble en ciclohexano.

Sustancias de referencia - Cloruro de Alcuronio SR-FA. Bromuro de *N*-Alilestricnina SR-FA.

CONSERVACIÓN

En envases inactínicos de cierre perfecto bajo nitrógeno, en un sitio frío.

ENSAYOS

[NOTA: proteger de la luz las muestras y las soluciones que contengan Cloruro de Alcuronio, realizar los procedimientos rápidamente, bajo luz de baja intensidad o empleando material de vidrio inactínico.]

Identificación

A - Absorción infrarroja <460>. *En Fase sólida.*

B - Una solución de Cloruro de Alcuronio debe responder a los ensayos para *Cloruro* <410>.

Acidez o alcalinidad

Disolver 100 mg de Cloruro de Alcuronio en agua y diluir a 10 ml con el mismo solvente. Agregar 0,1 ml de rojo de metilo (SR) y 0,2 ml de ácido clorhídrico 0,01 N: la solución debe ser roja. Agregar 0,4 ml de hidróxido de sodio 0,01 N: la solución debe ser amarilla.

Determinación del residuo de ignición <270>

No más de 0,1 %.

Determinación de la rotación óptica <170>

Rotación específica: Entre - 430° y - 451°.

Solución muestra: 10 mg por ml, calculado sobre la sustancia anhidra y libre de alcohol isopropílico.

Alcohol isopropílico

Sistema cromatográfico - Emplear un equipo para cromatografía de gases con un detector de ionización a la llama y una columna de sílice fundida de 30 m × 0,32 ó 0,53 mm recubierta con fase estacionaria constituida por 94 % de dimetilpolisiloxano y 6 % de cianopropilfenilpolisiloxano (espesor de la película de 1,8 ó 3 μm). Mantener la temperatura de la columna a 40 °C durante 20 minutos, aumentarla a razón de 10 °C por minuto hasta 240 °C y mantener a esta temperatura durante 20 minutos. Mantener el inyector y el detector a 140 y 250 °C, respectivamente. Emplear helio como gas transportador con una velocidad lineal de aproximadamente 35 cm por segundo, y utilizar un sistema de inyección de espacio libre superior y flujo dividido en proporción 1:5. La temperatura de equilibrio debe ser 80 °C, el tiempo de equilibrio de 60 minutos, la temperatura de la línea de transferencia de 85 °C, el tiempo de presurización de 30 segundos y el volumen de inyección de 1 ml.

Solución muestra - Disolver 200 mg de Cloruro de Alcuronio en agua y diluir a 20 ml con el mismo solvente.

Solución estándar - Preparar una solución de alcohol isopropílico en agua de aproximadamente 0,1 mg por ml.

Solución de resolución - Mezclar 5 ml de la *Solución muestra* y 1 ml de la *Solución estándar* en un envase para muestreo por espacio libre superior.

Aptitud del sistema (ver 100. *Cromatografía*) - Inyectar 1 ml del espacio libre superior de la *Solución muestra* y de la *Solución de resolución* y registrar las respuestas de los picos según se indica en *Procedimiento*: la desviación estándar relativa de las diferencias entre las respuestas de los picos de alcohol isopropílico, obtenidos a partir de la *Solución muestra* y la *Solución de resolución*, en tres inyecciones repetidas realizadas de a pares, no debe ser mayor de 15 %.

Procedimiento - Inyectar por separado en el cromatógrafo 1 ml del espacio gaseoso libre del envase de la *Solución estándar* y la *Solución muestra*, registrar los cromatogramas y medir las respuestas de todos los picos. Determinar, en base a las respuestas de los picos de alcohol isopropílico obtenidos con la *Solución muestra* y la *Solución estándar*, la cantidad de alcohol isopropílico en la

porción de Cloruro de Alcuronio en ensayo: no debe contener más de 1 %.

Determinación de agua <120>

Titulación volumétrica directa. No más de 5,0 %.

Sustancias relacionadas

Sistema cromatográfico - Emplear un equipo para cromatografía de líquidos con un detector ultravioleta ajustado a 254 nm y una columna de 25 cm × 4,0 mm con fase estacionaria constituida por octilsilano químicamente unido a partículas porosas de sílice de 5 µm de diámetro. El caudal debe ser aproximadamente 1,2 ml por minuto.

Fase móvil - Mezclar 200 ml de metanol, 400 ml de acetonitrilo y 400 ml de una solución de fosfato monobásico de potasio 0,1 M. Disolver 2,18 g de lauril sulfato de sodio en la mezcla y ajustar a pH 5,4 con ácido fosfórico al 10 %. Hacer los ajustes necesarios (ver *Aptitud del sistema* en 100. *Cromatografía*).

Diluyente - Mezclar 100 ml de metanol, 200 ml de acetonitrilo y 200 ml de fosfato monobásico de potasio 0,1 M. Disolver 1,09 g de lauril sulfato de sodio en la mezcla y ajustar a pH 8 con hidróxido de sodio al 10 %.

Solución muestra - Pesar exactamente alrededor de 200 mg de Cloruro de Alcuronio a un matraz aforado de 100 ml, disolver y completar a volumen con *Diluyente*.

Solución estándar A - Diluir 0,5 ml de la *Solución muestra* en *Diluyente* y diluir a 100 con el mismo solvente.

Solución estándar B - Diluir 4 ml de la *Solución estándar A* a 10 ml con *Diluyente*.

Solución estándar C - Diluir 1 ml de la *Solución estándar A* a 10 ml con *Diluyente*.

Solución estándar D - Agregar 5 mg de Bromuro de *N*-Alilestricnina SR-FA a 5 ml de la *Solución muestra* y diluir a 100 ml con *Diluyente*.

Aptitud del sistema (ver 100. *Cromatografía*) - Cromatografiar la *Solución estándar B* y registrar las respuestas de los picos según se indica en *Procedimiento*: ajustar la sensibilidad del sistema de modo tal que la altura del pico de cloruro de alcuronio sea al menos el 10 % de la escala completa del registrador. Cromatografiar 10 µl de la *Solución estándar D* y registrar las respuestas de los picos según se indica en *Procedimiento*: el ensayo no es válido a menos que la resolución *R* entre cloruro de alcuronio y bromuro de *N*-alilestricnina sea al menos 4,0.

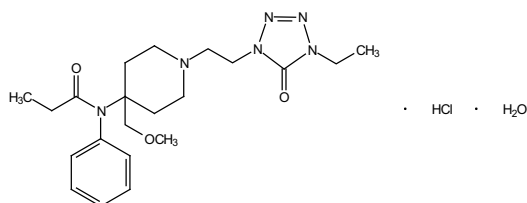
Procedimiento - Inyectar por separado en el cromatógrafo volúmenes iguales (aproximadamente 10 µl) de la *Solución muestra*, la *Solución estándar A* y la *Solución estándar C*. Cromatografiar la

Solución muestra durante al menos dos veces el tiempo de retención correspondiente al cloruro de alcuronio: la respuesta de ningún pico, a excepción del pico principal, en el cromatograma obtenido a partir de la *Solución muestra* no debe ser mayor que la respuesta del pico principal en el cromatograma obtenido con la *Solución estándar A* (0,5 %) y no más de uno de dichos picos debe tener una respuesta mayor que la del pico principal en el cromatograma obtenido con la *Solución estándar B* (0,2 %); la suma de las respuestas de todos los picos, a excepción del pico principal, no debe ser mayor que dos veces la respuesta del pico principal en el cromatograma obtenido con la *Solución estándar A* (1,0 %). Descartar cualquier pico con una respuesta menor que la del pico principal en el cromatograma obtenido con la *Solución estándar C* (0,05 %).

VALORACIÓN

Pesar exactamente alrededor de 300 mg de Cloruro de Alcuronio, disolver en 70 ml de anhídrido acético por agitación durante 1 minuto. Titular con ácido perclórico 0,1 N, empleando 0,1 ml de cristal violeta (SR) como indicador hasta que el color cambie de violeta-azulado a azul-verdoso. Cada ml de ácido perclórico 0,1 N equivale a 36,9 mg de $C_{44}H_{50}Cl_2N_4O_2$.

ALFENTANILO, CLORHIDRATO DE



$\text{C}_{21}\text{H}_{32}\text{N}_6\text{O}_3 \cdot \text{HCl} \cdot \text{H}_2\text{O}$ PM: 471,0 70879-28-6

Definición - Clorhidrato de Alfentanilo es Clorhidrato de *N*-[1-[2-(4-etil-4,5-dihidro-5-oxo-1*H*-tetrazol-1-il)etil]-4-(metoximetil)-4-piperidinil]-*N*-fenilpropanamida, monohidrato. Debe contener no menos de 98,0 por ciento y no más de 102,0 por ciento de $\text{C}_{21}\text{H}_{32}\text{N}_6\text{O}_3 \cdot \text{HCl}$, calculado sobre la sustancia anhidra y debe cumplir con las siguientes especificaciones.

Caracteres generales - Polvo blanco o casi blanco. Fácilmente soluble en alcohol, cloroformo y metanol; soluble en agua; moderadamente soluble en acetona.

Sustancia de referencia - Clorhidrato de Alfentanilo SR-FA.

CONSERVACIÓN

En envases de cierre perfecto.

Precaución - Manipular con sumo cuidado ya que es un potente analgésico opioide. Evitar la inhalación y el contacto con la piel.

ENSAYOS

Identificación

A - Absorción infrarroja <460>. *En fase sólida.*

B - Disolver 50 mg de Clorhidrato de Alfentanilo en una mezcla de 0,4 ml de amoníaco y 2 ml de agua. Mezclar, dejar reposar durante 5 minutos y filtrar. Acidificar el filtrado con ácido nítrico diluido: debe responder a los ensayos para *Cloruro* <410>.

Determinación del punto de fusión <260>

Método I. Entre 136 y 141 °C, con un intervalo de fusión no mayor de 3 °C.

Determinación de agua <120>

Titulación volumétrica directa. No más de 4,0 %.

Determinación del residuo de ignición <270>

No más de 0,1 %.

Pureza cromatográfica

Sistema cromatográfico - Emplear un equipo para cromatografía de líquidos con un detector ultravioleta ajustado a 235 nm y una columna de 25 cm × 4,6 mm con fase estacionaria constituida por octadecilsilano químicamente unido a partículas porosas esféricas de sílice de 5 µm de diámetro. El caudal debe ser aproximadamente 2,0 ml por minuto.

Fase móvil - Sulfato ácido de tetrabutilamonio 0,01 M y acetonitrilo (86:14). Filtrar y desgasificar. Hacer los ajustes necesarios (ver *Aptitud del sistema* en 100. *Cromatografía*).

Solución estándar - Disolver una cantidad exactamente pesada de Clorhidrato de Alfentanilo SR-FA en *Fase móvil*, diluir cuantitativamente y en etapas con *Fase móvil*, si fuera necesario, para obtener una solución de aproximadamente 0,54 mg por ml.

Solución muestra - Pesarse exactamente alrededor de 54 mg de Clorhidrato de Alfentanilo, transferir a un matraz aforado de 100 ml, disolver y completar a volumen con *Fase móvil* y mezclar.

Aptitud del sistema (ver 100. *Cromatografía*) - Cromatografiar la *Solución estándar* y registrar las respuestas de los picos según se indica en *Procedimiento*: la eficiencia de la columna no debe ser menor de 5.400 platos teóricos; el factor de asimetría no debe ser mayor de 1,3; la desviación estándar relativa para inyecciones repetidas no debe ser mayor de 1,0 %.

Procedimiento - Inyectar en el cromatógrafo aproximadamente 25 µl de la *Solución muestra*, registrar el cromatograma y medir las respuestas de todos los picos. Calcular el porcentaje de cada impureza en la porción de Clorhidrato de Alfentanilo en ensayo, en relación a la suma de las respuestas de todos los picos: no debe contener más de 0,5 % de cualquier impureza individual y la suma de todas las impurezas no debe ser mayor de 1,0 %.

VALORACIÓN

Pesar exactamente alrededor de 350 mg de Clorhidrato de Alfentanilo y disolver en 30 ml de ácido acético glacial. Agregar 3 ml de acetato mercúrico (SR), 3 gotas de *p*-naftolbenceína (SR) y titular con ácido perclórico 0,1 N (SV) hasta punto final color verde. Realizar una determinación con un blanco y hacer las correcciones necesarias (ver 780. *Volumetría*). Cada ml de ácido perclórico 0,1 N equivale a 45,30 mg de $\text{C}_{21}\text{H}_{32}\text{N}_6\text{O}_3 \cdot \text{HCl}$.

ALGÍNICO, ÁCIDO

9005-32-7

Definición - Ácido Algínico es un carbohidrato coloidal hidrofílico extraído con álcali diluido de varias especies de algas pardas (*Phaeophyceae*) y debe cumplir con las siguientes especificaciones.

Caracteres generales - Polvo fibroso blanco o blanco amarillento. Soluble en soluciones alcalinas; insoluble en agua y solventes orgánicos.

CONSERVACIÓN

En envases bien cerrados.

ENSAYOS

Identificación

A - Preparar una solución de Ácido Algínico al 0,7 % en hidróxido de sodio 0,1 N, transferir 5 ml de esta solución a un recipiente apropiado y agregar 1 ml de cloruro de calcio (SR): se debe desarrollar un precipitado gelatinoso y voluminoso.

B - Preparar una solución de Ácido Algínico al 0,7 % en hidróxido de sodio 0,1 N, transferir 5 ml de esta solución a un recipiente apropiado y agregar 1 ml de ácido sulfúrico 4 N: se debe desarrollar un precipitado pesado y gelatinoso.

C - Transferir aproximadamente 5 mg de Ácido Algínico a un tubo de ensayo, agregar 5 ml de agua, 1 ml de una solución de 1,3-naftalenodiol al 1 % en alcohol recientemente preparada y 5 ml de ácido clorhídrico. Calentar y mantener a ebullición durante 3 minutos. Enfriar aproximadamente a 15 °C y transferir a una ampolla de decantación de 50 ml con la ayuda de 5 ml de agua y extraer con 15 ml de éter isopropílico: la fase orgánica debe desarrollar color púrpura y debe ser más intenso que el de un blanco preparado de similar manera.

Determinación del pH <250>

Entre 1,5 y 3,5 determinado sobre una dispersión de Ácido Algínico al 3 %.

Pérdida por secado <680>

Secar a 105 °C durante 4 horas: no debe perder más de 15 % de su peso.

Cenizas totales <630>

Pesar exactamente alrededor de 4,0 g de Ácido Algínico, transferir a un crisol previamente pesado y someter a ignición hasta que el residuo este completamente carbonizado (aproximadamente 5 minutos). Someter a ignición nuevamente a 800 ± 25 °C hasta eliminar el residuo carbonoso durante aproximadamente 20 a 35 minutos: no debe contener más de 4,0 %.

Límite de arsénico <540>

Método II. No más de 3 ppm.

Plomo

Solución muestra - Agregar 1,0 g de Ácido Algínico a 20 ml de ácido nítrico, mezclar y calentar cuidadosamente hasta disolver. Continuar el calentamiento hasta reducir el volumen aproximadamente a 7 ml, enfriar rápidamente a temperatura ambiente, transferir a un matraz aforado de 100 ml y completar a volumen con agua.

Procedimiento - Emplear 50 ml de *Solución muestra* y proceder según se indica en 600. Límite de plomo, pero empleando 15 ml de *Solución de citrato de amonio*, 3 ml de *Solución de cianuro de potasio* y 500 µl de *Solución de clorhidrato de hidroxilamina* y después de la primera extracción con *Solución de ditizona para extracción*, lavar los extractos clorofórmicos con 5 ml de agua, descartando la fase acuosa. El límite es 5 µg de plomo (correspondiente a no más de 10 ppm de Pb).

Límite de metales pesados <590>

Método II. No más de 40 ppm. [NOTA: para humedecer la sustancia en ensayo emplear ácido nítrico en lugar de ácido sulfúrico].

Control higiénico de productos no obligatoriamente estériles <90>

El recuento de microorganismos aerobios viables totales no debe ser mayor de 200 bacterias por gramo y debe cumplir con el ensayo para *Salmonella spp.* y *Escherichia coli*.

Determinación del índice de acidez <480>

Pesar exactamente alrededor de 1,0 g de Ácido Algínico, suspender en una mezcla de 50 ml de agua y 30 ml de una solución de acetato de calcio (11 en 250) y agitar cuidadosamente. Dejar reposar durante 1 hora, agregar fenolftaleína (SR) y titular el ácido acético liberado con hidróxido de sodio 0,1 N. Realizar una determinación con un blanco y calcular el índice de acidez por la siguiente fórmula:

$$5,611(V_M - V_B)P$$

en la cual 5,611 es la décima parte del peso molecular del hidróxido de sodio, V_M y V_B son los volúmenes en ml de hidróxido de sodio consumidos por la preparación muestra y el blanco, respectivamente, y P es el peso en g de Ácido Algínico en ensayo. El índice de acidez no debe ser menor de 230 calculado sobre la sustancia seca.

ALGODÓN, ACEITE DE

Definición - Aceite de Algodón es el aceite fijo, refinado obtenido a partir de las semillas de las variedades de cultivo de *Gossipium hirsutum var.*, Linneo o de otras especies de *Gossipium* (Fam. Malvaceae) y debe cumplir con las siguientes especificaciones.

Caracteres generales - Líquido oleoso amarillo pálido. Inodoro o casi inodoro. A temperaturas por debajo de 10 °C pueden separarse del aceite partículas sólidas de grasa, y entre 0 y -5 °C el aceite se solidifica o se encuentra próximo a solidificarse. Miscible con éter, cloroformo, éter de petróleo y disulfuro de carbono. Poco soluble en alcohol.

CONSERVACIÓN

En envases inactínicos de cierre perfecto. Evitar la exposición al calor excesivo.

ENSAYOS

Identificación

Aceite de Algodón debe presentar el perfil de composición de ácidos grasos indicado en la tabla siguiente, cuando se ensaya según se indica en *Composición de ácidos grasos en 480. Grasas y aceites fijos*:

Longitud de cadena carbonada	Número de dobles enlaces	Porcentaje (%)
14	0	0,5 a 2,0
16	0	17 a 29
18	0	1,0 a 4,0
20	0	< 0,5
22	0	< 0,5
24	0	< 0,5
18	1	13 a 44
18	2	40 a 63
18	3	0,1 a 2,1
22	1	< 0,5

Determinación de la densidad relativa <160>

Entre 0,915 y 0,921.

Determinación del índice de acidez <480>

Los ácidos grasos libres presentes en 10,0 g de Aceite de Algodón no deben consumir más de 2,0 ml de hidróxido de sodio 0,02 N para su neutralización.

Determinación del índice de iodo <480>

Entre 109 y 120.

Límite de metales pesados <590>

Método II. No más de 0,001 %.

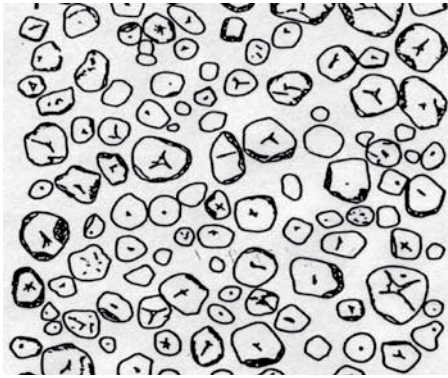
Impurezas orgánicas volátiles

Método II.

ALMIDÓN DE MAÍZ

Definición - Almidón de Maíz es obtenido a partir de la carióspside de *Zea mays* L y debe cumplir con las siguientes especificaciones.

Caracteres generales - Polvo muy fino, casi blanco a amarillo débil. Insípido. Prácticamente insoluble en agua fría y alcohol. Presencia de granos con grietas e irregularidades en sus bordes.



Morfología de los granos de almidón de maíz.

CONSERVACIÓN

En envases de cierre perfecto.

ENSAYOS

Identificación

A - Colocar partículas de Almidón de Maíz en una mezcla de agua y glicerina (1:1) sobre un portaobjetos de vidrio. Examinar la mezcla empleando un microscopio con un objetivo de no menos de 20x; debe contener granos angulosos poliédricos de tamaño irregular comprendido entre 2 a 23 μm o granos redondeados o esféricos de tamaño irregular comprendido entre 25 y 35 μm ; debe presentar un hilo central formado por una cavidad bien definida o por dos a cinco fisuras estrelladas; no debe presentar estrías concéntricas; los granos deben presentar una cruz cuando se interponen entre prismas de Nicol cruzados.

B - Suspender 1 g de Almidón de Maíz en 50 ml de agua, calentar a ebullición durante 1 minuto y enfriar: se debe formar un delgado mucílago turbio.

C - A 10 ml del mucílago obtenido en el ensayo de *Identificación B*, agregar 0,04 ml de iodo-ioduro de potasio (SR): debe presentar coloración rojo anaranjado que cambia a azul oscuro, la cual desaparece al calentar.

Determinación del pH <120>

Pesar exactamente alrededor de 5,0 g de Almidón de Maíz, transferir a un vaso de precipitados

y agregar 25,0 ml de agua recientemente hervida y enfriada. Agitar suavemente durante 1 minuto y dejar reposar durante 15 minutos. El pH de la solución debe estar comprendido entre 4,0 y 7,0.

Límite de hierro

Solución muestra - Agitar 1,5 g de Almidón de Maíz con 15 ml de ácido clorhídrico 2 N y filtrar.

Procedimiento - Transferir 10 ml de *Solución muestra* a un matraz aforado de 20 ml, agregar 2 ml de solución de ácido cítrico al 20 %, 0,1 ml de ácido tioglicólico y mezclar. Agregar hidróxido de sodio 10 N hasta que la solución sea alcalina al papel tornasol, completar a volumen con agua y mezclar. Proceder del mismo modo con 10 ml de solución de hierro (1 ppm) (SL) para obtener una solución control. Luego de 5 minutos, si la *Solución muestra* presenta color rosa, este no debe ser más intenso que el de la solución control (10 ppm).

Pérdida por secado <680>

Secar a 130 °C durante 90 minutos: no debe perder más de 15,0 % de su peso.

Determinación del residuo de ignición <270>

No más de 0,6 %, determinado a 600 ± 50 °C.

Control microbiológico de productos no obligatoriamente estériles <90>

El recuento de microorganismos aerobios viables totales no debe ser mayor que 10^3 bacterias ni 10^2 hongos por gramo determinados por recuento en placa. La sustancia en ensayo debe cumplir con el ensayo de *Escherichia coli*.

Sustancias oxidantes

Pesar exactamente alrededor de 4,0 g de Almidón de Maíz, transferir a un erlenmeyer de 125 ml provisto de un tapón de vidrio, agregar 50,0 ml de agua, insertar el tapón y agitar durante 5 minutos. Transferir a un tubo de centrifuga de 50 ml, provisto de tapón de vidrio y centrifugar. Transferir 30,0 ml del líquido sobrenadante a un erlenmeyer de 125 ml, provisto de un tapón de vidrio, agregar 1 ml de ácido acético glacial y entre 0,5 a 1,0 g de ioduro de potasio. Insertar el tapón, agitar y dejar reposar durante 25 a 30 minutos en la oscuridad. Agregar 1 ml de almidón (SR) y titular con solución de tiosulfato de sodio 0,002 N hasta que desaparezca el color del complejo almidón-iodo. Realizar una determinación con un blanco y hacer las correcciones necesarias (ver 780. *Volumetría*). Cada ml de tiosulfato de sodio 0,002 N equivale a 34 μg de oxidante, calculado como peróxido de hidrógeno. No deben consumirse más de 1,4 ml de tiosulfato de sodio 0,002 N (0,002 %, expresado como H_2O_2).

Límite de dióxido de azufre

Solución de peróxido de hidrógeno - Preparar una solución de peróxido de hidrógeno al 3 %. Inmediatamente antes de usar, agregar 3 gotas de azul de bromofenol (SR) y titular con hidróxido de sodio 0,01 N hasta punto final azul-violeta. No debe excederse del punto final.

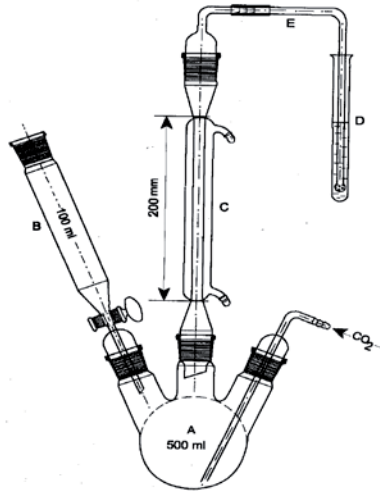


Figura - Aparato para la determinación de dióxido de azufre.

Procedimiento - Transferir 150 ml de agua al balón A (ver Figura), cerrar el grifo de la ampolla B y hacer pasar dióxido de carbono a través de todo el sistema, el caudal debe ser aproximadamente 100 ml por minuto, abrir el paso de agua fría a través del refrigerante y transferir 10 ml de *Solución de peróxido de hidrógeno* al tubo de recolección D. Luego de 15 minutos, sin interrumpir la corriente de dióxido de carbono remover la ampolla e introducir 25 mg de Almidón de Maíz con la ayuda de 100 ml de agua. Aplicar grasa de grifo a la junta externa de la separación de la ampolla, reemplazar la separación de la ampolla en el balón y cerrar el grifo. Agregar 80 ml de ácido clorhídrico diluido al balón evitando el escape de dióxido de azufre con el cierre del grifo luego del ácido clorhídrico agregado. Colocar el aparato en un baño de agua y calentar a ebullición durante 1 hora. Transferir cuantitativamente y con la ayuda de agua el contenido a un erlenmeyer. Calentar en un baño de agua durante 15 minutos y dejar enfriar. Agregar 0,1 ml de azul de bromofenol (SR) y titular con hidróxido de sodio 0,1 N (SV) hasta que el color vire de amarillo a azul-violeta con una duración no menor de 20 segundos. Realizar una determinación con un blanco y hacer las correcciones necesarias (ver 780. *Volumetría*). Calcular el contenido de dióxido de azufre en μg por g por la fórmula siguiente:

$$32,030VN/P$$

en la cual V es el volumen en ml de hidróxido de sodio consumido, N es la normalidad del hidróxido de sodio empleado y P es el peso en mg de la porción de Almidón de Maíz en ensayo: no debe contener más de 50 μg por g de sustancia.

Límite de Gliadinas

Aplicar un método inmunológico que detecte específicamente las proteínas nocivas para los enfermos celíacos. Este análisis no debe presentar interferencias por reactividad cruzada con proteínas no relacionadas y debe mostrar una alta capacidad de detección. El límite es 1 ppm.

ROTULADO

Cuando Almidón de Maíz este destinado a la preparación de formas farmacéuticas en cuyo rótulo se indique que es APTO PARA CELÍACOS, debe cumplir con *Límite de Gliadinas*.

ALMIDÓN DE PAPA

Definición - Almidón de Papa es obtenido a partir de los tubérculos de *Solanum tuberosum* L y debe cumplir con las siguientes especificaciones.

Caracteres generales - Polvo blanco muy fino. Inodoro. Prácticamente insoluble en agua fría y alcohol.



Morfología de los granos de almidón de papa.

CONSERVACIÓN

En envases bien cerrados.

ENSAYOS

Identificación

A - Colocar partículas de Almidón de Papa en una mezcla de glicerol y agua (1:1) sobre un portaobjetos de vidrio y examinar la mezcla empleando un microscopio: debe presentar granos de contorno irregular, ovales y piriformes de 30 a 100 μm , o redondeados de 10 a 35 μm . Puede haber ocasionalmente granos con dos a cuatro componentes. Los granos ovales y piriformes deben tener un hilo excéntrico, los redondeados un hilo centrado o ligeramente excéntrico, todos deben mostrar estrías concéntricas claramente visibles; los granos deben presentar una cruz cuando se interponen entre prismas de Nicol cruzados.

B - Suspender 1 g de Almidón de Papa en 50 ml de agua, calentar a ebullición durante 1 minuto y enfriar: debe formarse un delgado mucílago turbio.

C - A 1 ml del mucílago obtenido en el ensayo de Identificación B agregar 0,05 ml de Iodo-ioduro de potasio (SR1): debe presentar coloración azul oscuro, la cual desaparece al calentar.

Determinación del pH <250>

Pesar exactamente alrededor de 5,0 g de Almidón de Papa, transferir a un matraz aforado de 25 ml y completar a volumen con agua recientemente hervida y enfriada. Dejar reposar durante

15 minutos. El pH de la solución debe estar comprendido entre 5,0 y 8,0.

Límite de hierro

Debe cumplir con los requisitos cuando se ensaya según se indica en *Límite de hierro en Almidón de Maíz*.

Pérdida por secado <680>

Secar a 130 °C durante 90 minutos: no debe perder más de 20 % de su peso.

Determinación del residuo de ignición <270>

No más de 0,6 % determinado a 600 \pm 50 °C.

Control microbiológico de productos no obligatoriamente estériles <90>

El recuento de microorganismos aerobios viables totales no debe ser mayor que 10³ bacterias ni 10² hongos por gramo determinados por recuento en placa. La sustancia en ensayo debe cumplir con el ensayo de *Escherichia coli*.

Sustancias oxidantes

Debe cumplir con los requisitos cuando se ensaya según se indica en *Sustancias oxidantes en Almidón de Maíz*.

Límite de dióxido de azufre

Debe cumplir con los requisitos cuando se ensaya según se indica en *Límite de dióxido de azufre en Almidón de Maíz*.

Límite de Gliadinas

Aplicar un método inmunoquímico que detecte específicamente las proteínas nocivas para los enfermos celíacos. Este análisis no debe presentar interferencias por reactividad cruzada con proteínas no relacionadas y debe mostrar una alta capacidad de detección. El límite es 1 ppm.

ROTULADO

Cuando Almidón de Papa este destinado a la preparación de formas farmacéuticas en cuyo rótulo se indique que es APTO PARA CELÍACOS, debe cumplir con *Límite de Gliadinas*.

ALMIDÓN DE TRIGO

Definición - Almidón de Trigo es obtenido a partir de la cariósida de *Triticum aestivum* L y debe cumplir con las siguientes especificaciones.

Caracteres generales - Polvo muy fino de color blanco. Prácticamente insoluble en agua fría y alcohol. Puede contener una pequeña cantidad de fragmentos del tejido de la planta original.



Morfología de los granos de almidón de trigo.

CONSERVACIÓN

En envases bien cerrados.

ENSAYOS

Identificación

A - Colocar partículas de Almidón de Trigo en una mezcla de agua y glicerol (1:1) sobre un portaobjetos de vidrio. Examinar la mezcla empleando un microscopio: debe presentar granos grandes y pequeños y muy raramente de tamaño intermedio; los granos grandes con un diámetro entre 10 a 60 μm son discoideas o más raramente reniformes vistos de frente; debe presentar un hilo central y estrías invisibles o poco visibles, y a veces con grietas en los bordes; vistos de perfil, los granos son elípticos y fusiformes y el hilo debe aparecer como una hendidura a lo largo del eje principal; los granos pequeños redondeados y poliédricos, tienen un diámetro de 2 a 10 μm ; los granos deben presentar una cruz cuando se interponen entre prismas de Nicol cruzados.

B - Suspender 1 g de Almidón de Trigo en 50 ml de agua, calentar a ebullición durante 1 minuto y enfriar: debe formarse un delgado mucílago turbio.

C - A 1 ml del mucílago obtenido en el ensayo de Identificación B agregar 0,05 ml de iodo-ioduro de potasio (SR1): debe presentar coloración azul oscuro, la cual desaparece al calentar.

Determinación del pH <250>

Pesar exactamente alrededor de 5,0 g de Almidón de Trigo, transferir a un matraz aforado de 25 ml y completar a volumen con agua reciente-

mente hervida y enfriada. Dejar reposar durante 15 minutos. El pH de la solución debe estar comprendido entre 4,5 y 7,0.

Límite de hierro

Debe cumplir con los requisitos cuando se ensaya según se indica en *Límite de hierro en Almidón de Maíz*.

Proteínas totales

Pesar exactamente alrededor de 6,0 g de Almidón de Trigo, transferir a un erlenmeyer de combustión y agregar 4 g de una mezcla de 100 g de sulfato de potasio, 5 g de sulfato cúprico y 2,5 g de selenio y 3 perlas de vidrio. Lavar el cuello y las paredes del erlenmeyer con 5 ml de ácido sulfúrico para arrastrar las partículas adheridas y mezclar con movimientos rotatorios. Tapar el erlenmeyer de forma no hermética para evitar una pérdida excesiva de ácido sulfúrico y calentar gradualmente, aumentando la temperatura hasta ebullición vigorosa con condensación del ácido sulfúrico en el cuello del matraz. [Precaución: se debe evitar un sobrecalentamiento en la parte superior del erlenmeyer]. Continuar la ebullición durante 30 minutos, dejar enfriar, disolver el material sólido agregando cuidadosamente 25 ml de agua, enfriar nuevamente y transferir la mezcla a un aparato de destilación. Agregar 30 ml de hidróxido de sodio concentrado (42 en 100) y destilar inmediatamente haciendo pasar el vapor por la mezcla. Recolectar aproximadamente 40 ml del destilado en 20,0 ml de ácido clorhídrico 0,01 N (SV) con suficiente agua para cubrir el extremo del refrigerante. Hacia el final de la destilación, bajar el envase colector de manera que la parte terminal del refrigerante se halle por encima de la superficie de la solución. Tomar las precauciones necesarias para evitar que el agua condensada en la superficie exterior del refrigerante se mezcle con el contenido del envase recolector. Titular el destilado con hidróxido de sodio 0,01 N (SV) empleando Púrpura de metilo (SR) como indicador. Realizar una determinación con un blanco empleando 50 mg de glucosa en lugar de Almidón de Trigo y hacer las correcciones necesarias (ver 780. *Volumetría*). Calcular el contenido de nitrógeno mediante la fórmula siguiente:

$$0,01401V/P$$

en la cual V es el volumen en ml de hidróxido de sodio 0,01 N consumido y P es el peso en g de la porción de Almidón de Trigo en ensayo: no debe contener más de 0,3 % de proteínas totales (correspondientes a 0,048 % de N_2 , con un factor de conversión de 6,25).

Pérdida por secado <680>

Secar a 130 °C durante 90 minutos: no debe perder más de 15,0 % de su peso.

Determinación del residuo de ignición <270>

No más de 0,6 % determinado a 600 ± 50 °C.

Control microbiológico de productos no obligatoriamente estériles <90>

El recuento de microorganismos aerobios viables totales no debe ser mayor que 10^3 bacterias ni 10^2 hongos por gramo determinados por recuento en placa. La sustancia en ensayo debe cumplir con el ensayo de *Escherichia coli*.

Sustancias oxidantes

Debe cumplir con los requisitos cuando se ensaya según se indica en *Sustancias oxidantes* en *Almidón de Maíz*.

Límite de dióxido de azufre

Debe cumplir con los requisitos cuando se ensaya según se indica en *Límite de dióxido de azufre* en *Almidón de Maíz*.

Límite de Gliadinas

Aplicar un método inmunoquímico que detecte específicamente las proteínas nocivas para los enfermos celíacos. Este análisis no debe presentar interferencias por reactividad cruzada con proteínas no relacionadas y debe mostrar una alta capacidad de detección. El límite es 1 ppm.

ROTULADO

Cuando Almidón de Trigo este destinado a la preparación de formas farmacéuticas en cuyo rótulo se indique que es APTO PARA CELÍACOS, debe cumplir con *Límite de Gliadinas*.

ALMIDÓN GLICOLATO SÓDICO

Definición - Almidón Glicolato Sódico es la Sal sódica del éter carboximetílico del almidón o del éter carboximetílico entrecruzado del almidón. Puede contener no más de 7,0 por ciento de Cloruro de Sodio. Almidón Glicolato Sódico tipo A debe contener no menos de 2,8 por ciento y no más de 4,2 por ciento de sodio y Almidón Glicolato Sódico tipo B no debe contener no menos de 2,0 y no más de 3,4 por ciento de sodio y debe cumplir con las siguientes especificaciones.

Caracteres generales - Polvo blanco, insípido, inodoro, se desliza relativamente bien; disponible en varios grados diferentes de viscosidad. Una dispersión al 2% (p/v) en agua fría sedimenta por reposo en forma de capa altamente hidratada.

CONSERVACIÓN

En envases bien cerrados, preferentemente protegidos de variaciones amplias de temperatura y humedad que pueden causar aglutinación.

ENSAYOS

Identificación

A - Una solución de Almidón Glicolato Sódico levemente acidificada debe desarrollar color azul en presencia de iodo-ioduro de potasio (SR).

B - Una porción de 2 ml de la solución preparada para *Límite de hierro* debe responder a los ensayos para *Sodio* <410>.

Determinación del pH <250>

Dispersar 1 g de Almidón Glicolato Sódico en 30 ml de agua: el pH de la suspensión resultante debe estar comprendido entre 5,5 y 7,5 para el tipo A y entre 3,0 y 5,0 para el tipo B.

Pérdida por secado <680>

Secar a 130 °C durante 90 minutos: no debe perder más de 10,0 % de su peso.

Límite de hierro

Transferir 2,5 g de Almidón Glicolato Sódico a un crisol de platino o sílice, agregar 2 ml de ácido sulfúrico 10 N y calentar en baño de agua aumentando progresivamente la temperatura. Someter a ignición a 600 ± 25 °C y continuar calentando hasta que toda partícula negra haya desaparecido. Enfriar, agregar unas gotas de ácido sulfúrico 2 N, calentar y someter a ignición a la misma temperatura. Agregar unas gotas de carbonato de amonio 2 N, evaporar a sequedad y someter a ignición a la misma temperatura. Enfriar, disolver el residuo en 50 ml de agua y mezclar. Transferir 10 ml de esta solución y 10 ml de solución de hierro (1 ppm)

(SL) (solución control) a sendos matraces de 20 ml, agregar 2 ml de solución de ácido cítrico al 20 % y 0,1 ml de ácido tioglicólico y mezclar. Agregar hidróxido de amonio hasta que las soluciones sean alcalinas al papel tornasol, completar a volumen con agua y mezclar. Luego de 5 minutos la solución obtenida a partir de la solución muestra debe ser de color rosa y no más intensa que la del control (0,002 %).

Límite de metales pesados <590>

Método II. No más de 0,002 %.

Límite de cloruro de sodio

Pesar exactamente alrededor de 500 mg de Almidón Glicolato Sódico, suspender en 100 ml de agua, agregar 1 ml de ácido nítrico y titular con nitrato de plata 0,1 N (SV) determinando el punto final potenciométricamente, empleando un electrodo indicador de plata y un electrodo de referencia de doble unión que contenga una solución de nitrato de potasio al 10 % en la camisa externa y una solución de relleno estándar en la camisa interna (ver 780. *Volumetría*). Cada ml de nitrato de plata 0,1 N equivale a 5,84 mg de ClNa.

Límite de glicolato de sodio

[NOTA: emplear material inactivo.]

Solución de 2,7-dihidroxinaftaleno - Disolver 10 mg de 2,7-dihidroxinaftaleno en 100 ml de ácido sulfúrico y dejar reposar hasta decoloración. [NOTA: emplear antes de los dos días de su preparación.]

Solución estándar - Pesar exactamente alrededor de 310 mg de ácido glicólico previamente seco en desecador durante toda la noche a temperatura ambiente, transferir a un matraz aforado de 500 ml, disolver en agua, completar a volumen con agua y mezclar. Transferir 5 ml de esta solución a un matraz aforado de 100 ml, agregar 4 ml de ácido acético 6 N y dejar reposar durante 30 minutos. Agregar 50 ml de acetona y 1 g de cloruro de sodio, mezclar, filtrar empleando papel de filtro humedecido con acetona. Lavar el matraz y el filtro con acetona, combinar el filtrado con el líquido de lavado, completar a volumen con solución de acetona y mezclar. Dejar reposar durante 24 horas y emplear el líquido sobrenadante como líquido de comparación.

Solución muestra - Pesar exactamente alrededor de 200 mg de Almidón Glicolato Sódico, transferir a un vaso de precipitados de 100 ml, agregar 4 ml de ácido acético 6 N y 5 ml de agua y agitar hasta disolver durante 10 minutos. Agregar 50 ml de acetona y 1 g de cloruro de sodio, mezclar, filtrar empleando papel de filtro humedecido con acetona. Lavar el matraz y el filtro con acetona, combinar el

filtrado con el líquido sobrenadante, completar a volumen con acetona y dejar reposar durante 24 horas. Se debe emplear el líquido sobrenadante.

Procedimiento - Calentar por separado 2 ml de *Solución estándar* y *Solución muestra* en un baño de agua durante 20 minutos para eliminar la acetona, enfriar a temperatura ambiente, agregar 20,0 ml de *Solución de 2,7-dihidroxinaftaleno*, mezclar y calentar en baño de agua durante 20 minutos. Enfriar bajo corriente de agua, transferir cuantitativamente a un matraz aforado de 25 ml y completar a volumen con ácido sulfúrico bajo corriente de agua. Antes de los 10 minutos determinar la absorbancia de la *Solución estándar* y la *Solución muestra* a 540 nm empleando agua como blanco: la absorbancia de la *Solución muestra* no debe ser mayor que la de la *Solución estándar* (2,0 %).

Control microbiológico de productos no obligatoriamente estériles <90>

Debe cumplir para el ensayo de *Salmonella sp.* y *Escherichia coli*.

VALORACIÓN

Pesar exactamente alrededor de 1,0 g de Almidón Glicolato Sódico, disolver en 20 ml de alcohol al 80 %, agitar durante 10 minutos y filtrar. Repetir la extracción hasta que el cloruro haya sido completamente eliminado. Secar la porción insoluble a 105 °C hasta peso constante, transferir a un erlenmeyer 700 mg exactamente pesados, agregar 80 ml de ácido acético glacial y calentar a reflujo en baño de agua hirviendo durante 2 horas. Enfriar a temperatura ambiente y titular con ácido perclórico 0,1 N (SV), determinando el punto final potenciométricamente. Calcular la cantidad en porcentaje de sodio combinado en la forma de almidón glicolato sódico por la fórmula siguiente:

$$100(22,99)VN/P$$

en la cual *V* es el volumen en ml del ácido perclórico 0,1 N (SV) consumido, *N* es la normalidad del ácido perclórico y *P* es el peso en mg de la porción de Almidón Glicolato Sódico del residuo seco insoluble en alcohol al 80 % en ensayo.

ROTULADO

Se debe indicar en el rótulo el intervalo de pH.

ALMIDÓN PREGELATINIZADO

Definición - Almidón Pregelatinizado es Almidón químicamente y/o mecánicamente procesado para disgregar todos o parte de los gránulos, en presencia de agua y posteriormente secado. Algunas clases de Almidón Pregelatinizado pueden ser modificados para hacerlos compresibles y de fácil fluidez. Almidón Pregelatinizado debe cumplir con las siguientes especificaciones.

Caracteres generales - Polvo moderadamente grueso a fino, blanco o casi blanco. Poco soluble a soluble en agua fría; insoluble en alcohol.

CONSERVACIÓN

En envases bien cerrados.

ENSAYOS

Identificación

A una suspensión de Almidón Pregelatinizado, agregar unas gotas de iodo (SR): debe desarrollar coloración azul intenso.

Determinación del pH <250>

Suspender $10,0 \pm 0,1$ g de Almidón Pregelatinizado en 10 ml de alcohol y diluir con agua a 100 ml. Agitar continuamente con velocidad moderada durante 5 minutos y determinar inmediatamente el pH: debe estar comprendido entre 4,5 y 7,0.

Pérdida por secado <680>

Secar a $120\text{ }^{\circ}\text{C}$ durante 4 horas: no debe perder más de 14,0 % de su peso.

Determinación del residuo de ignición <270>

No más de 0,5 %.

Límite de hierro <580>

Disolver el residuo obtenido en el ensayo 270. *Determinación del residuo de ignición* en 8 ml de ácido clorhídrico con la ayuda de calentamiento suave, diluir con agua a 100 ml y mezclar. Diluir 25 ml de esta solución con agua a 47 ml: el límite es 20 ppm (0,002 %).

Sustancias oxidantes

A 5,0 g de Almidón Pregelatinizado agregar 20 ml de una mezcla de metanol y agua (50:50), agregar 1 ml de ácido acético 6 N y agitar hasta obtener una suspensión homogénea. Agregar 0,5 ml de una solución saturada recientemente preparada de ioduro de potasio, mezclar y dejar reposar durante 5 minutos: no se debe observar color azul, pardo o púrpura.

Límite de dióxido de azufre

Mezclar 20,0 g de Almidón Pregelatinizado con

200 ml de una solución de sulfato de sodio anhidro (1 en 5) y filtrar. A 100 ml del filtrado transparente obtenido, agregar 3 ml de almidón (SR) y titular con iodo 0,01 N (SV) hasta obtener color azul permanente: no se debe consumir más de 2,7 ml (0,008 %).

Impurezas orgánicas volátiles <520>

Método II.

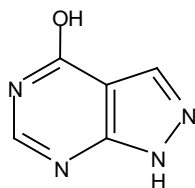
Control microbiológico de productos no obligatoriamente estériles <90>

El recuento de aerobios viables totales no debe ser mayor de 10^3 por gramo y el recuento de hongos y levaduras no debe ser mayor de 10^2 . Debe cumplir con los requisitos del ensayo para *Salmonella spp.* y *Escherichia coli*.

ROTULADO

Indicar fuente de obtención.

ALOPURINOL



$C_5H_4N_4O$ PM:136,1 315-30-0

Definición - Alopurinol es 1H-Pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-ol. Debe contener no menos de 98,0 por ciento y no más de 101,0 por ciento de $C_5H_4N_4O$, calculado sobre la sustancia seca y debe cumplir con las siguientes especificaciones.

Caracteres generales - Polvo blanco o casi blanco. Soluble en soluciones diluidas de hidróxidos alcalinos; muy poco soluble en agua y alcohol; prácticamente insoluble en éter y cloroformo.

Sustancias de referencia - Alopurinol SR-FA. Impureza A de Alopurinol SR-FA: Hemisulfato de 3-aminopirazol-4-carboxamida.

CONSERVACIÓN

En envases bien cerrados.

ENSAYOS

Identificación

A - Absorción infrarroja <460>. *En fase sólida.*

B - Disolver 10 mg de Alopurinol en 1 ml de hidróxido de sodio 0,1 N y diluir a 100 ml con ácido clorhídrico 0,1 N. Transferir 10 ml de esta solución a un matraz aforado de 100 ml y completar a volumen con ácido clorhídrico 0,1 N. Examinar entre 220 y 350 nm (ver 470. *Espectrofotometría ultravioleta y visible*). La solución debe presentar un máximo de absorción a aproximadamente 250 nm y un mínimo a aproximadamente 231 nm. La relación de absorbancias medidas a 231 y 250 nm, se debe encontrar entre 0,52 y 0,62.

Pérdida por secado <680>

Secar al vacío durante 5 horas a 105 °C: no debe perder más de 0,5 % de su peso.

Pureza cromatográfica

Fase estacionaria - Emplear una placa para cromatografía en capa delgada (ver 100. *Cromatografía*) recubierta con celulosa para cromatografía con indicador de fluorescencia, de 0,1 mm de espesor.

Fase móvil - Emplear una mezcla preparada agitando 200 ml de alcohol *n*-butílico y 200 ml de hidróxido de amonio 6 N, descartar la fase inferior y

agregar 20 ml de alcohol *n*-butílico a la fase superior.

Solución estándar - Disolver una cantidad de Impureza A de Alopurinol SR-FA en hidróxido de amonio 6 N para obtener una solución de aproximadamente 50 µg por ml.

Solución muestra - Disolver 250 mg de Alopurinol en 10,0 ml de una mezcla de hidróxido de amonio 6 N e hidróxido de sodio 1 N (9:1) y mezclar.

Procedimiento - Aplicar por separado sobre la placa 10 µl de la *Solución estándar* y 10 µl de la *Solución muestra*. Dejar secar las aplicaciones y desarrollar los cromatogramas hasta que el frente del solvente haya recorrido aproximadamente tres cuartas partes de la longitud de la placa. Retirar la placa de la cámara, marcar el frente del solvente y dejar secar al aire. Examinar bajo luz ultravioleta a 254 nm: ninguna mancha secundaria en el cromatograma obtenido a partir de la *Solución muestra* debe ser más intensa que la obtenida con la *Solución estándar* (0,2 %).

Impurezas orgánicas volátiles <520>

Método III.

Solvente: dimetilsulfóxido.

VALORACIÓN

Pesar exactamente alrededor de 100 mg de Alopurinol, disolver en 30 ml de dimetilformamida, calentando si fuera necesario, y titular con hidróxido de tetrabutilamonio 0,1 N (SV). Determinar el punto final potenciométricamente, empleando un sistema de electrodos de vidrio-calomel y tomando las precauciones necesarias para impedir la absorción de dióxido de carbono atmosférico. Realizar una determinación con un blanco y hacer las correcciones necesarias (ver 780. *Volumetría*). Cada ml de hidróxido de tetrabutilamonio 0,1 N equivale a 13,61 mg de $C_5H_4N_4O$.

ALQUITRÁN MINERAL

Definición - El Alquitrán Mineral es el alquitrán obtenido como subproducto durante la destilación destructiva del carbón bituminoso a temperaturas entre 900 y 1.100 °C.

Caracteres generales - Líquido viscoso de color negro, más pesado que el agua. Se solubiliza casi completamente en nitrobenceno, quedando solamente una pequeña porción sin disolverse suspendida en la solución; moderadamente soluble en acetona, alcohol, cloroformo, disulfuro de carbono, éter, éter de petróleo y metanol, poco soluble en agua, a la cual le imparte un olor característico y una débil reacción alcalina.

CONSERVACIÓN

En envases de cierre perfecto.

ENSAYOS

Identificación

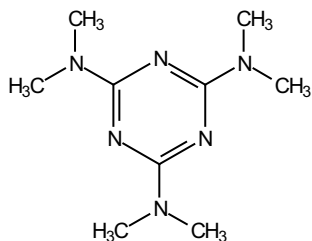
A - Una solución saturada de Alquitrán Mineral debe ser alcalina frente al tornasol.

B - A 10 ml de éter de petróleo, agregar con cuidado 0,5 g de Alquitrán Mineral y dejar reposar durante 30 minutos. El líquido sobrenadante, examinado a la luz natural debe presentar fluorescencia azul que debe ser más intensa cuando se observa bajo luz ultravioleta a 366 nm.

Determinación del residuo de ignición <270>

No más de 2,0 %, determinado sobre 100 mg.

ALTRETAMINA



$C_9H_{18}N_6$ PM: 210,3 645-05-6

Definición - Altretamina es *N,N,N',N',N'',N''*-Hexametil-1,3,5-triazina-2,4,6-triamina. Debe contener no menos de 98,0 por ciento y no más de 102,0 por ciento de $C_9H_{18}N_6$, calculado sobre la sustancia anhidra y debe cumplir con las siguientes especificaciones.

Caracteres generales - Polvo blanco cristalino. Soluble en cloroformo; insoluble en agua.

Sustancia de referencia - Altretamina SR-FA.

CONSERVACIÓN

En envases bien cerrados.

ENSAYOS

Identificación

A - Absorción infrarroja <460>. *En fase sólida.*

B - Examinar los cromatogramas obtenidos en *Valoración*. El tiempo de retención del pico principal en el cromatograma obtenido a partir de la *Preparación muestra* se debe corresponder con el obtenido con la *Preparación estándar*.

Determinación de agua <120>

Titulación volumétrica directa. No más de 1 %.

Determinación del residuo de ignición <270>

No más de 0,1 %.

Límites de metales pesados <590>

Método II. No más de 40 μg por g.

VALORACIÓN

Sistema cromatográfico - Emplear un equipo para cromatografía de líquidos con un detector ultravioleta ajustado a 227 nm y una columna de 30 cm \times 4,6 mm con fase estacionaria constituida por octadecilsilano químicamente unido a partículas porosas de sílice de 3 a 10 μm de diámetro. El caudal debe ser aproximadamente 2,0 ml por minuto.

Solución reguladora de pH 8,0 - Disolver 790 mg de carbonato de amonio en 1 litro de agua.

Ajustar a pH 8,00 \pm 0,05 con una solución de ácido fórmico 1 en 10 o hidróxido de amonio 1 en 10.

Fase móvil - Metanol y *Solución reguladora de pH 8* (65:35). Filtrar y desgasificar. Hacer los ajustes necesarios (ver *Aptitud del sistema* en 100. *Cromatografía*).

Diluyente - Metanol y agua (65:35).

Preparación estándar - Pesarse exactamente alrededor de 25 mg de Altretamina SR-FA, transferir a un matraz aforado de 50 ml, disolver en 35 ml de metanol, completar a volumen con agua y mezclar. Transferir 5,0 ml de esta solución a un matraz aforado de 50 ml, completar a volumen con *Diluyente* y mezclar para obtener una solución de aproximadamente 0,05 mg por ml.

Preparación muestra - Pesarse exactamente alrededor de 25 mg de Altretamina, transferir a un matraz aforado de 50 ml, disolver en 35 ml de metanol, completar a volumen con agua y mezclar. Transferir 5,0 ml de esta solución a un matraz aforado de 50 ml, completar a volumen con *Diluyente* y mezclar.

Aptitud del sistema (ver 100. *Cromatografía*) - Cromatografiar la *Preparación estándar* y registrar las respuestas de los picos según se indica en *Procedimiento*: el factor de asimetría no debe ser mayor de 1,5; la desviación estándar relativa para inyecciones repetidas no debe ser mayor de 2,0 %.

Procedimiento - Inyectar por separado en el cromatógrafo volúmenes iguales (aproximadamente 10 μl) de la *Preparación estándar* y la *Preparación muestra*, registrar los cromatogramas y medir las respuestas de los picos principales. Calcular la cantidad de $C_9H_{18}N_6$ en la porción de Altretamina en ensayo.

ALUMINIO DESECADO, HIDRÓXIDO DE

Al(OH)₃ PM: 78,0 21645-51-2

Definición - Hidróxido de Aluminio Desecado es Hidróxido de Aluminio amorfo en el cual hay una sustitución parcial de carbonato por hidróxido. Debe contener el equivalente a no menos de 76,5 por ciento de Al(OH)₃, puede contener cantidades variables de carbonato básico de aluminio y bicarbonato y debe cumplir con las siguientes especificaciones.

Caracteres generales - Polvo blanco, inodoro, amorfo. Soluble en ácidos minerales diluidos y en soluciones de hidróxidos alcalinos fijos; insoluble en agua y alcohol.

Sustancia de referencia - Hidróxido de Aluminio Desecado SR-FA.

CONSERVACIÓN

En envases de cierre perfecto.

ENSAYOS

Identificación

A - Absorción infrarroja <460>. *En fase sólida.*

B - Disolver 500 mg de Hidróxido de Aluminio Desecado en 10 ml de ácido clorhídrico 3 N, calentar suavemente: la solución debe responder a los ensayos para *Aluminio* <410>.

Capacidad neutralizante de ácido <30>

No menor a 25,0 mEq por g, cuando se ensayan 400 mg según se indica para *Polvos en Preparaciones muestra*.

Determinación del pH <250>

No debe ser mayor de 10,0, determinado sobre una dispersión acuosa 1 en 25.

Límite de cloruro y sulfato <560>

Cloruro - Disolver 1,0 g de Hidróxido de Aluminio Desecado en 30 ml de ácido nítrico 2 N, calentar a ebullición, agregar agua para obtener 100 ml y filtrar: una porción de 5,0 ml del filtrado, diluido con un volumen igual de agua, no debe presentar más cloruro que el correspondiente a 0,60 ml de ácido clorhídrico 0,020 N (0,85 %).

Sulfato - Disolver 330 mg en 15 ml de ácido clorhídrico 3 N, calentar a ebullición, agregar agua para obtener 250 ml y filtrar: una porción de 25 ml del filtrado no debe presentar más sulfato que el correspondiente a 0,20 ml de ácido sulfúrico 0,020 N (0,6 %).

Límite de arsénico <540>

Método I. Disolver 1,5 g en 80 ml de ácido sulfúrico 7 N y diluir a 220 ml con agua: 55 ml de la solución resultante debe cumplir con los requisitos del ensayo, pero omitiendo el agregado de 20 ml de ácido sulfúrico 7 N especificado en *Procedimiento*. El límite es 8 ppm.

Límite de metales pesados <590>

Disolver 330 mg de Hidróxido de Aluminio Desecado en 10 ml de ácido clorhídrico 3 N con la ayuda de calor, filtrar si fuera necesario y diluir a 25 ml con agua: no más de 0,006 %.

VALORACIÓN

Solución titulante de edetato disódico - Disolver 18,6 g de edetato disódico en agua para obtener 1 litro.

Estandarización de la Solución titulante de edetato disódico - Pesar exactamente alrededor de 2,0 g de alambre de aluminio, transferir a un matraz aforado de 1 litro y agregar 50 ml de una mezcla de ácido clorhídrico y agua (1:1). Agitar el matraz por rotación ocasionalmente hasta que todo el aluminio se haya disuelto. Completar a volumen con agua y mezclar. Transferir 10 ml de esta solución a un vaso de precipitados de 250 ml y agregar en el siguiente orden, agitando continuamente: 25,0 ml de *Solución titulante de edetato disódico* y 20 ml de solución reguladora de ácido acético-acetato de amonio (SR). Calentar a ebullición suavemente durante 5 minutos. Enfriar y agregar 50 ml de alcohol y 2 ml de ditizona (SR). Titular con sulfato de cinc 0,05 M (SV) hasta color rosado brillante. Realizar una determinación con un blanco, sustituyendo la solución de aluminio por 10 ml de agua y hacer las correcciones necesarias. Calcular la molaridad de la solución por la fórmula siguiente:

$$P/27,0V$$

en la cual *P* es el peso en mg de aluminio en la porción de solución en ensayo y *V* es el volumen consumido en ml de la *Solución de edetato disódico*.

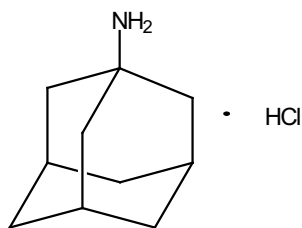
Procedimiento - Pesar exactamente alrededor de 2,0 g de Hidróxido de Aluminio Desecado y disolver en 15 ml de ácido clorhídrico con la ayuda de calor. Enfriar, transferir a un matraz aforado de 500 ml, completar a volumen con agua y mezclar. Transferir 20 ml de esta solución a un vaso de precipitados de 250 ml y agregar, en el siguiente orden y agitando continuamente: 25,0 ml de *Solución titulante de edetato disódico* y 20 ml de solución reguladora de ácido acético-acetato de amonio (SR), luego calentar la solución casi a punto de ebullición durante 5 minutos. Enfriar y agregar

50 ml de alcohol y 2 ml de ditizona (SR). Titular la solución con sulfato de cinc 0,05 M (SV) hasta color rosado brillante. Realizar una determinación con un blanco, sustituyendo la solución en ensayo por 20 ml de agua, y hacer las correcciones necesarias. Cada ml de *Solución titulante de edetato disódico* 0,05 M equivale a 3,90 mg de $\text{Al}(\text{OH})_3$.

ROTULADO

Cuando en el rótulo se declare la cantidad equivalente de Hidróxido de Aluminio Desechado, se debe entender que cada mg de Hidróxido de Aluminio Desechado equivale a 0,765 mg de $\text{Al}(\text{OH})_3$.

AMANTADINA, CLORHIDRATO DE



$C_{10}H_{17}N \cdot HCl$ PM: 187,7 665-66-7

Definición - Clorhidrato de Amantadina es Clorhidrato de 1-adamantanamina. Debe contener no menos de 98,5 por ciento y no más de 101,0 por ciento de $C_{10}H_{17}N \cdot HCl$, calculado sobre la sustancia anhidra y debe cumplir con las siguientes especificaciones.

Caracteres generales - Polvo cristalino blanco o casi blanco. Fácilmente soluble en agua; soluble en alcohol y cloroformo.

Sustancia de referencia - Clorhidrato de Amantadina SR-FA.

CONSERVACIÓN

En envases bien cerrados.

ENSAYOS

Identificación

A - Absorción infrarroja <460>. *En fase sólida.*

B - Disolver 2,5 g de Clorhidrato de Amantadina en agua libre de dióxido de carbono y diluir a 25 ml con el mismo solvente. Transferir 1 ml de esta solución a un recipiente apropiado: debe responder a los ensayos para *Cloruro* <410>.

Determinación del pH <250>

Entre 3,0 y 5,5; determinado sobre una solución 1 en 5.

Transparencia de la solución

Disolver 2 g de Clorhidrato de Amantadina en 10 ml de agua: la solución debe ser transparente y casi incolora.

Determinación de agua <120>

Titulación volumétrica directa. No más de 0,5 %.

Límite de metales pesados <590>

Método I. Emplear 1 ml de ácido acético 1 N en preparación de la *Solución muestra*. No más de 0,001 %.

Pureza cromatográfica

Sistema cromatográfico - Emplear un equipo para cromatografía de gases con un detector de ionización a la llama, una columna de sílice fundida de $30\text{ m} \times 0,53\text{ mm}$ con fase estacionaria constituida por 5 % de fenil polisiloxano 95 % de metil polisiloxano de $1\text{ }\mu\text{m}$ y un sistema de inyección de flujo dividido. Emplear helio como gas transportador con un caudal de aproximadamente 4 ml por minuto y un caudal de compensación de 200 ml por minuto, con un flujo dividido en la proporción 50:1. Mantener el inyector y el detector aproximadamente a 220 y 300 °C, respectivamente. Equilibrar la columna a aproximadamente 70 °C durante 5 minutos y luego incrementar linealmente a razón de 10 °C por minuto hasta 250 °C durante al menos 17 minutos.

Solución del estándar interno - Pesarse exactamente alrededor de 500 mg de adamantano, transferir a un matraz aforado de 10 ml, disolver con diclorometano, completar a volumen con el mismo solvente y mezclar.

Solución estándar - Pesarse exactamente alrededor de 10 mg de Clorhidrato de Amantadina SR-FA y transferir a una ampolla de decantación. Agregar 20 ml de hidróxido de sodio 5,0 N y 18 ml de diclorometano y agitar durante 10 minutos. Descartar la fase acuosa, secar la fase orgánica agitando por rotación con sulfato de sodio anhidro y dejar reposar durante unos minutos para asegurar que el agua remanente ha sido removida. Filtrar, recolectar el filtrado en un matraz aforado de 20 ml, agregar 0,2 ml de *Solución del estándar interno* y completar a volumen con diclorometano.

Solución muestra - Pesarse exactamente alrededor de 1,0 g de Clorhidrato de Amantadina, transferir a una ampolla de decantación. Agregar 20 ml de hidróxido de sodio 5,0 N y 18 ml de diclorometano y agitar durante 10 minutos. Descartar la fase acuosa, secar la fase orgánica agitando por rotación con sulfato de sodio anhidro y dejar reposar durante unos minutos para asegurar que el agua remanente ha sido removida. Filtrar, recolectar el filtrado en un matraz aforado de 20 ml, agregar 0,2 ml de *Solución del estándar interno* y completar a volumen con diclorometano.

Aptitud del sistema (ver 100. *Cromatografía*) - Cromatografiar la *Solución estándar* y registrar las respuestas de los picos según se indica en *Procedimiento*: los tiempos de retención relativos deben ser aproximadamente de 0,7 para adamantano y 1,0 para la clorhidrato de amantadina; la resolución *R* entre los picos de adamantano y clorhidrato de amantadina no debe ser menor de 20; la desviación estándar relativa

para inyecciones repetidas determinada a partir de los cocientes de las respuestas de los picos de amantadina y adamantano no debe ser mayor de 5,0%.

Procedimiento - Inyectar por separado en el cromatógrafo volúmenes iguales (aproximadamente 2 µl) de la *Solución estándar* y la *Solución muestra* registrar los cromatogramas y medir las respuestas de todos los picos. Calcular el porcentaje de cada impureza en la porción de Clorhidrato de Amantadina en ensayo, relacionando la respuesta del pico de cada impureza individual y la del estándar interno obtenidas a partir de la *Solución muestra* con las respuestas de los picos de amantadina y de adamantano obtenidos a partir de la *Solución estándar*. No debe contener más de 0,3 % de cualquier impureza individual y no más de 1,0 % de impurezas totales.

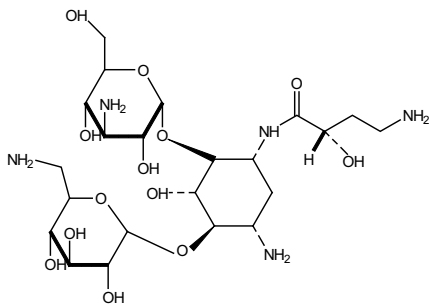
Impurezas orgánicas volátiles <520>

Método I.

VALORACIÓN

Pesar exactamente alrededor de 150 mg de Clorhidrato de Amantadina, disolver en una mezcla de 50 ml de alcohol y 5 ml de ácido clorhídrico 0,1 N y agitar. Titular con hidróxido de sodio 0,1 N (SV), determinando el punto final potenciométricamente (ver 780. *Volumetría*). Leer el volumen agregado entre los dos puntos de inflexión. Cada ml de hidróxido de sodio 0,1 N equivale a 18,77 mg de $C_{10}H_{17}N \cdot HCl$.

AMIKACINA



$C_{22}H_{43}N_5O_{13}$ PM: 585,6 37517-28-5

Definición - Amikacina es 6--O-(3-Amino-3-deoxi- α -D-glucopiranosil)-4-O-(6-amino-6-deoxi- α -D-glucopiranosil)-N¹-[(2S)-4-amino-2-hidroxibutanoil]-2-deoxi-D-estreptamina. Debe contener no menos de 96,5 por ciento y no más de 102,0 por ciento de $C_{22}H_{43}N_5O_{13}$, calculada sobre la sustancia anhidra y debe cumplir con las siguientes especificaciones.

Caracteres generales - Polvo blanco o casi blanco. Moderadamente soluble en agua; poco soluble en metanol; prácticamente insoluble en acetona y alcohol.

Sustancias de referencia - Amikacina SR-FA. Impureza A de Amikacina SR-FA: 4-O-(3-amino-3-desoxi- α -D-glucopiranosil)-6-O-(6-amino-6-desoxi- α -D-glucopiranosil)-1-N-[(2S)-4-amino-2-hidroxibutanoil]-2-desoxi-L-estreptamina.

CONSERVACIÓN

En envases de cierre perfecto.

ENSAYOS

Identificación

Absorción infrarroja <460>. *En fase sólida.*

Determinación del pH <250>

Entre 9,5 y 11,5; determinado sobre una solución al 1 %, en agua libre de dióxido de carbono.

Determinación de agua <120>

Titulación volumétrica directa. No más de 8,5 %.

Determinación de la rotación óptica <170>

Rotación específica: Entre +97° y +105°, calculada sobre la sustancia anhidra.

Solución muestra: Disolver 0,5 g de Amikacina en agua y diluir a 25 ml con el mismo solvente.

Determinación del residuo de ignición <270>

No más de 0,5 %.

Sustancias relacionadas

[NOTA: mantener la temperatura de todas las preparaciones en ensayo a aproximadamente 10 °C].

Sistema cromatográfico y Fase móvil - Proceder según se indica en *Valoración*.

Solución estándar A - Pesar exactamente alrededor de 10 mg de Impureza A de Amikacina SR-FA, transferir a un matraz aforado de 100 ml, disolver y completar a volumen con agua. Transferir 0,2 ml de esta solución a un recipiente de vidrio con tapa esmerilada conteniendo 2,0 ml de una solución de ácido 2,4,6-trinitrobenceno sulfónico al 1 %. Agregar 3,0 ml de piridina, tapar y agitar enérgicamente durante 30 segundos. Calentar en un baño de agua a 75 °C durante 45 minutos. Enfriar en agua fría durante 2 minutos y agregar 2,0 ml de ácido acético glacial. Agitar durante 30 segundos.

Solución estándar B - Pesar exactamente alrededor de 5 mg de Amikacina SR-FA y 5 mg de Impureza A de Amikacina SR-FA, transferir a un matraz aforado de 50 ml, disolver y completar a volumen con agua. Proceder según se indica para *Solución estándar A* comenzando donde dice "*Transferir 0,2 ml de esta solución...*".

Solución muestra - Pesar exactamente alrededor de 100 mg de Amikacina, transferir a un matraz aforado de 10 ml, disolver y completar a volumen con agua. Proceder según se indica para *Solución estándar A* comenzando donde dice "*Transferir 0,2 ml de esta solución...*".

Blanco - Proceder según se indica en *Solución estándar A* comenzando donde dice "*Transferir 0,2 ml de esta solución...*", pero empleando 0,2 ml de agua.

Aptitud del sistema (ver 100. *Cromatografía*) - Cromatografiar la *Solución estándar B* y registrar las respuestas de los picos según se indica en *Procedimiento*: la resolución *R* entre los picos de amikacina e impureza A de amikacina no debe ser menor de 3,5.

Procedimiento - Inyectar por separado en el cromatógrafo volúmenes iguales (aproximadamente 20 μ l) de la *Solución muestra*, la *Solución estándar A* y el *Blanco*. Registrar los cromatogramas de la *Solución muestra* durante cuatro veces el tiempo de retención de amikacina y medir las respuestas de todos los picos: la respuesta del pico correspondiente a impureza A de amikacina obtenido con la *Solución muestra* no debe ser mayor a la respuesta del pico principal obtenido con la *Solución estándar A* (1 %); a excepción del pico principal y el pico correspondiente a impureza A de amikacina, la respuesta de ningún pico debe ser mayor que la mitad de la respuesta del pico principal en el cromatograma obtenido con la *Solución estándar A* (0,5 %); la

suma de las respuestas de todos los picos de impurezas exceptuando la Impureza A, no debe ser mayor a 1,5 veces la respuesta del pico principal obtenido con la *Solución estándar A* (1,5 %). Descartar todo pico debido al *Blanco* y cualquier pico con una respuesta menor a 0,1 veces la respuesta del pico principal obtenido con la *Solución estándar A* (0,1%).

VALORACIÓN

[NOTA: mantener la temperatura de todas las preparaciones en ensayo a aproximadamente 10 °C].

Sistema cromatográfico - Emplear un equipo para cromatografía de líquidos con un detector ultravioleta ajustado a 340 nm y una columna de 25 cm × 4,6 mm con fase estacionaria constituida por octadecilsilano químicamente unido a partículas porosas de sílice de 5 µm de diámetro. La temperatura de la columna se debe mantener a 30 °C. El caudal debe ser aproximadamente 1,0 ml por minuto.

Fase móvil - Metanol y solución de fosfato monobásico de potasio al 0,27 % ajustada a pH 6,5 con hidróxido de potasio al 2,2 % (70:30). Filtrar y desgasificar. Hacer los ajustes necesarios (ver *Aptitud del sistema* en 100. *Cromatografía*).

Preparación estándar - Transferir aproximadamente 50 mg de Amikacina SR-FA, exactamente pesados, a un matraz aforado de 50 ml. Disolver, completar a volumen con agua y mezclar. Transferir 0,2 ml de esta solución a un recipiente de vidrio con tapa esmerilada conteniendo 2,0 ml de una solución de ácido 2,4,6-trinitrobenceno sulfónico al 1 %. Agregar 3,0 ml de piridina, tapar y agitar enérgicamente durante 30 segundos. Calentar en un baño de agua a 75 °C durante 45 minutos. Enfriar en agua fría durante 2 minutos y agregar 2,0 ml de ácido acético glacial. Agitar durante 30 segundos.

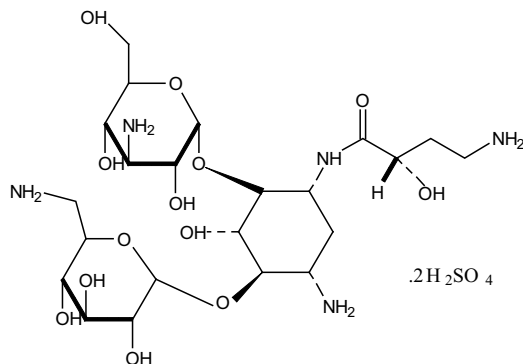
Preparación muestra - Pesar exactamente alrededor de 50 mg de Amikacina, transferir a un matraz aforado de 50 ml, disolver, completar a volumen con agua y mezclar. Proceder según se indica para *Preparación estándar* comenzando donde dice “Transferir 0,2 ml de esta solución...”.

Aptitud del sistema (ver 100. *Cromatografía*) - Cromatografiar la *Preparación estándar* y registrar las respuestas de los picos según se indica en *Procedimiento*: la desviación estándar relativa para inyecciones repetidas no debe ser mayor de 2,0 %.

Procedimiento - Inyectar por separado en el cromatógrafo volúmenes iguales (aproximadamente 20 µl) de la *Preparación estándar* y la *Preparación muestra*, registrar los cromatogramas y medir las respuestas de los picos principales. Calcular la

cantidad de C₂₂H₄₃N₅O₁₃ en la porción de Amikacina en ensayo.

AMIKACINA, SULFATO DE



$C_{22}H_{43}N_5O_{13} \cdot 2H_2SO_4$ PM: 781,8 39831-55-5

Definición - Sulfato de Amikacina es sulfato de 6-*O*-(3-Amino-3-desoxi- α -*D*-glucopiranosil)-4-*O*-(6-amino-6-desoxi- α -*D*-glucopiranosil)-1-*N*-[2(2*S*)-4-amino-2-hidroxi-butanoil]-2-desoxi-*D*-estreptamina. Debe contener no menos de 96,5 por ciento y no más de 102,0 por ciento de $C_{22}H_{47}N_5O_{21}S_2$, calculada sobre la sustancia seca y debe cumplir con las siguientes especificaciones.

Caracteres generales - Polvo blanco o casi blanco. Muy soluble en agua; prácticamente insoluble en acetona y alcohol.

Sustancias de referencia - Sulfato de Amikacina SR-FA. Impureza A de Amikacina SR-FA: 4-*O*-(3-amino-3-desoxi- α -*D*-glucopiranosil)-6-*O*-(6-amino-6-desoxi- α -*D*-glucopiranosil)-1-*N*-[(2*S*)-4-amino-2-hidroxi-butanoil]-2-desoxi-1-estreptamina.

CONSERVACIÓN

En envases herméticos.

ENSAYOS

Identificación

A - Absorción infrarroja <460>. En fase sólida.

B - Debe responder a los ensayos para Sulfato <410>.

Determinación del pH <250>

Entre 2,0 y 4,0; determinado sobre una solución al 1 %, en agua libre de dióxido de carbono.

Determinación de la rotación óptica <170>

Rotación específica: Entre +76° y +84°, calculada sobre la sustancia seca.

Solución muestra: Disolver 0,5 g de Sulfato de Amikacina en agua y diluir a 25 ml con el mismo solvente.

Sustancias relacionadas

[NOTA: mantener la temperatura de todas las preparaciones en ensayo a aproximadamente 10 °C].

Sistema cromatográfico y Fase móvil - Proceder según se indica en *Valoración*.

Solución estándar A - Pesarse exactamente alrededor de 10 mg de Impureza A de Amikacina SR-FA, transferir a un matraz aforado de 100 ml, disolver y completar a volumen con agua. Transferir 0,2 ml de esta solución a un recipiente de vidrio con tapa esmerilada, conteniendo 2,0 ml de una solución de ácido 2,4,6-trinitrobenzeno sulfónico al 1 %. Agregar 3 ml de piridina, tapar y agitar enérgicamente durante 30 segundos. Calentar en un baño de agua a 75 °C durante 2 horas. Enfriar en agua fría durante 2 minutos y agregar 2 ml de ácido acético glacial. Agitar durante 30 segundos.

Solución estándar B - Pesarse exactamente alrededor de 5 mg de Sulfato de Amikacina SR-FA y 5 mg de Impureza A de Amikacina SR-FA, transferir a un matraz aforado de 50 ml, disolver y completar a volumen con agua. Proceder según se indica para *Solución estándar A* comenzando donde dice “Transferir 0,2 ml de esta solución...”.

Solución muestra - Disolver 100 mg de Sulfato de Amikacina en agua y diluir a 10 ml con el mismo solvente. Proceder según se indica para *Solución estándar A* comenzando donde dice “Transferir 0,2 ml de esta solución...”.

Blanco - Proceder según se indica para *Solución estándar A* comenzando donde dice “Transferir 0,2 ml de esta solución...”, pero empleando 0,2 ml de agua.

Aptitud del sistema (ver 100. *Cromatografía*) - Cromatografiar la *Solución estándar B* y registrar las respuestas de los picos según se indica en *Procedimiento*: la resolución *R* entre los picos de sulfato de amikacina e impureza A de amikacina no debe ser menor de 3,5.

Procedimiento - Inyectar por separado en el cromatógrafo volúmenes iguales (aproximadamente 20 μ l) de la *Solución muestra*, la *Solución estándar A* y el *Blanco*. Cromatografiar la *Solución muestra* durante cuatro veces el tiempo de retención de amikacina y registrar las respuestas de todos los picos: en el cromatograma obtenido a partir de la *Solución muestra*, la respuesta del pico correspondiente a impureza A de amikacina no debe ser mayor a la respuesta del pico principal obtenido con la *Solución estándar A* (1 %); a excepción del pico principal y el pico correspondiente a impureza A de amikacina, la respuesta de ningún pico debe ser mayor que la mitad de la respuesta del pico principal en el cromatograma obtenido con la *Solución estándar A* (0,5 %); la suma de las respuestas de

todos los picos de impurezas, exceptuando la Impureza A no debe ser mayor a 1,5 veces la respuesta del pico principal obtenido con la *Solución estándar A* (1,5 %). Ignorar cualquier pico debido al *Blanco* y cualquier pico con una respuesta menor a 0,1 veces la respuesta del pico principal obtenido con la *Solución estándar A* (0,1 %).

Sulfato

Disolver 250 mg de Sulfato de Amikacina en 100 ml de agua y ajustar a pH 11,0 con amoníaco concentrado. Agregar 10,0 ml de Cloruro de bario 0,1 M y 0,5 mg de púrpura de ftaleína como indicador. Titular con Edetato disódico 0,1 M (SV) agregando 50 ml de alcohol cuando el color comience a cambiar y continuar la titulación hasta que el color violeta-azulado desaparezca. No debe contener más de 23,3 a 25,8 % de sulfato (SO_4^{2-}), calculado sobre la sustancia seca. Cada ml de Cloruro de bario 0,1 M equivale a 9,606 mg de sulfato.

Pérdida por secado <680>

Pesar exactamente alrededor de 500 mg de Sulfato de Amikacina, secar en estufa entre 100 y 105 °C y a una presión de no más de 5 mm de Hg durante 3 horas, enfriar y pesar: no debe perder más de 13,0 % de su peso.

Ensayo de piretógenos <340>

Cuando el Sulfato de Amikacina esté destinado a la preparación de formas farmacéuticas de administración parenteral, debe cumplir con los requisitos de ensayo, cuando se inyectan 5 ml de una solución de Sulfato de Amikacina de aproximadamente 25 mg por ml, en *Agua para inyectables* por kg de peso corporal del conejo.

VALORACIÓN

[NOTA: mantener la temperatura de todas las preparaciones en ensayo a aproximadamente 10 °C].

Sistema cromatográfico y Fase móvil - Proceder según se indica en *Valoración en Amikacina*.

Preparación estándar – Pesar exactamente alrededor de 50 mg de Sulfato de Amikacina SR-FA, transferir a un matraz aforado de 50 ml, disolver, completar a volumen con agua y mezclar. Proceder según se indica para *Solución estándar A* en *Sustancias relacionadas* comenzando donde dice “Transferir 0,2 ml de esta solución...”.

Preparación muestra - Pesar exactamente alrededor de 50 mg de Sulfato de Amikacina, transferir a un matraz aforado de 50 ml, disolver, completar a volumen con agua y mezclar. Proceder según se indica para *Solución estándar A* en *Sustancias relacionadas* comenzando donde dice “Transferir 0,2 ml de esta solución...”.

Aptitud del sistema (ver 100. *Cromatografía*) -

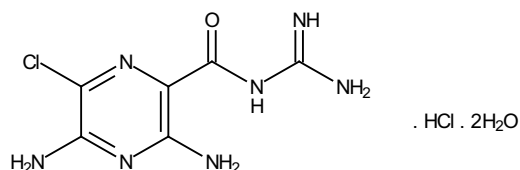
Cromatografiar la *Preparación estándar* y registrar las respuestas de los picos según se indica en *Procedimiento*: la desviación estándar relativa para inyecciones repetidas no debe ser mayor de 2,0 %.

Procedimiento - Inyectar por separado en el cromatógrafo volúmenes iguales (aproximadamente 20 µl) de la *Preparación estándar* y la *Preparación muestra*, registrar los cromatogramas y medir las respuestas de los picos principales. Calcular la cantidad de $\text{C}_{22}\text{H}_{47}\text{N}_5\text{O}_{21}\text{S}_2$ en la porción de Sulfato de Amikacina en ensayo.

ROTULADO

Cuando Sulfato de Amikacina esté destinado a la preparación de formas farmacéuticas de administración parenteral, indicar en el rótulo que es apirógena.

AMILORIDA, CLORHIDRATO DE



C₆H₈ClN₇O · HCl · 2H₂O PM: 302,1 17440-83-4

Definición - Clorhidrato de Amilorida es Clorhidrato de *N*-amidino-3,5-diamino-6-cloropirazincarboxamida dihidrato. Debe contener no menos de 98,0 por ciento y no más de 101,0 por ciento de C₆H₈ClN₇O · HCl, calculado sobre la sustancia anhidra y debe cumplir con las siguientes especificaciones.

Caracteres generales - Polvo amarillo o amarillento verdoso, inodoro o prácticamente inodoro. Fácilmente soluble en dimetilsulfóxido; moderadamente soluble en metanol; poco soluble en agua; insoluble en acetato de etilo, acetona, cloroformo y éter.

Sustancia de referencia - Clorhidrato de Amilorida SR-FA.

CONSERVACIÓN

En envases bien cerrados.

ENSAYOS

Identificación

A - Absorción infrarroja <460>. *En suspensión*.

B - Absorción ultravioleta <470>

Concentración: Preparar una solución de Clorhidrato de Amilorida que contenga 600 µg por ml en agua. Diluir con ácido clorhídrico 0,1 N hasta obtener una solución de aproximadamente 9,6 µg por ml.

C - Una solución de Clorhidrato de Amilorida debe responder a los ensayos para *Cloruro* <410>.

Acidez

Disolver 1,0 g de Clorhidrato de Amilorida en 100 ml de una mezcla de metanol y agua (1:1) y titular con hidróxido de sodio 0,1 N, determinando el punto final potenciométricamente: deben consumirse no más de 0,30 ml (0,1 % como HCl).

Determinación de agua <120>

Titulación volumétrica directa. Debe contener entre 11,0 y 13,0 % determinado sobre 200 mg.

Determinación del residuo de ignición <270>

No más de 0,1 %.

Límite de metales pesados <590>

Método II. No más de 0,002 %.

Pureza cromatográfica

Fase estacionaria - Emplear una placa para cromatografía en capa delgada (ver 100. *Cromatografía*) recubierta con gel de sílice para cromatografía de 0,25 mm de espesor, previamente lavada con metanol.

Fase móvil - Tetrahidrofurano e hidróxido de amonio 3 N (15:2).

Diluyente - Metanol y cloroformo (4:1).

Soluciones estándar - Preparar una serie de soluciones *A, B, C, D, E* y *F* de Clorhidrato de Amilorida SR-FA en *Diluyente* según se indica a continuación:

Solución estándar	Concentración µg por ml	% con respecto a la muestra
<i>A</i>	4.000	100
<i>B</i>	40	1
<i>C</i>	20	0,5
<i>D</i>	8	0,2
<i>E</i>	4	0,1
<i>F</i>	2	0,05

Solución muestra - Preparar una solución de Clorhidrato de Amilorida en *Diluyente* de aproximadamente 4 mg por ml.

Procedimiento - Aplicar por separado sobre la placa 5 µl de cada una de las *Soluciones estándar A, B, C, D, E* y *F* y 5 µl de la *Solución muestra*. Dejar secar las aplicaciones con una corriente de nitrógeno y desarrollar los cromatogramas hasta que el frente del solvente haya recorrido aproximadamente tres cuartas partes de la longitud de la placa. Retirar la placa de la cámara, marcar el frente del solvente y dejar secar al aire. Examinar la placa bajo luz ultravioleta a 366 nm: el valor de *R_f* de la mancha principal en el cromatograma obtenido a partir de la *Solución muestra* debe ser similar al obtenido con la *Solución estándar A*. Estimar la intensidad de cualquier mancha secundaria observada en el cromatograma de la *Solución muestra* comparando con las manchas principales en los cromatogramas de las *Soluciones estándar B, C, D, E* y *F*: la suma de las intensidades de cualquier mancha secundaria no debe ser mayor que la intensidad de la mancha principal obtenida con la *Solución estándar B* (1 %).

Impurezas orgánicas volátiles <520>

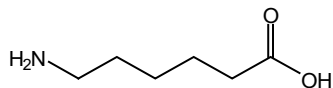
Método III.

Solvente: dimetilsulfóxido.

VALORACIÓN

Pesar exactamente alrededor de 200 mg de Clorhidrato de Amilorida, disolver en una mezcla de 5 ml de ácido clorhídrico 0,01 N y 50 ml de alcohol y titular con hidróxido de sodio 0,1 N (SV) determinando el punto final potenciométricamente (ver 780. *Volumetría*). Leer el volumen agregado entre los dos puntos de inflexión. Cada ml de hidróxido de sodio 0,1 N equivale a 26,61 mg de $C_6H_8ClN_7O \cdot HCl$.

AMINOCAPROICO, ÁCIDO



$C_6H_{13}NO_2$

PM: 131,2

60-32-2

Definición - Ácido Aminocaproico es Ácido 6-aminohexanoico. Debe contener no menos de 98,5 por ciento y no más de 101,5 por ciento de $C_6H_{13}NO_2$, calculado sobre la sustancia seca y debe cumplir con las siguientes especificaciones.

Caracteres generales - Polvo cristalino blanco. Inodoro. Funde aproximadamente a 205 °C. Sus soluciones son neutras al tornasol. Fácilmente soluble en ácidos, agua y en soluciones de hidróxidos alcalinos; poco soluble en alcohol y metanol; prácticamente insoluble en cloroformo y éter.

Sustancia de referencia - Ácido Aminocaproico SR-FA.

CONSERVACIÓN

En envases de cierre perfecto.

ENSAYOS

Identificación

Absorción infrarroja <460>. *En fase sólida.*

Pérdida por secado <680>

Secar a 105 °C. No debe perder más de 0,5 %.

Determinación de residuo de ignición <270>

No más de 0,1 %.

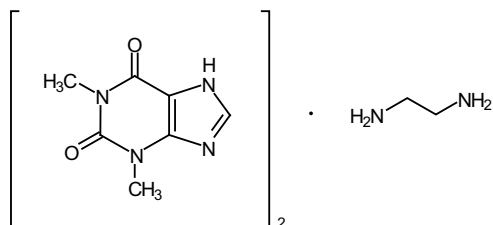
Límite de metales pesados <590>

Método II. No más de 0,002 %.

VALORACIÓN

Pesar exactamente alrededor de 100 mg de Ácido Aminocaproico, transferir a un recipiente apropiado y disolver en 20 ml de ácido acético glacial. Agregar cristal violeta (SR) como indicador y titular con ácido perclórico 0,1 N (SV) hasta viraje del indicador. Realizar una determinación con un blanco y hacer las correcciones necesarias (ver 780. *Volumetría*). Cada ml de ácido perclórico 0,1 N equivale a 13,12 mg de $C_6H_{13}NO_2$.

AMINOFILINA



$C_{16}H_{24}N_{10}O_4$ PM: 420,4 317-34-0
Dihidrato PM: 456,5 49746-06-7

Definición - Aminofilina es teofilina con etilendiamina (2:1). Debe contener no menos de 84,0 por ciento y no más de 87,4 por ciento de teofilina anhidra ($C_7H_8N_4O_2$), calculado sobre la sustancia anhidra y debe cumplir con las siguientes especificaciones.

Caracteres generales - Polvo o gránulos blancos a levemente amarillentos. Por exposición al aire, pierde gradualmente etilendiamina y adsorbe dióxido de carbono liberando la teofilina. Sus soluciones son alcalinas al tornasol. Soluble en agua; insoluble en etanol y éter. Un gramo disuelto en 5 ml de agua cristaliza por reposo y se resolubiliza por el agregado de una pequeña cantidad de etilendiamina.

Sustancia de referencia - Teofilina SR-FA.

CONSERVACIÓN

En envases de cierre perfecto.

ENSAYOS

Identificación

A - Disolver 500 mg de Aminofilina en 20 ml de agua, agregar agitando constantemente 1 ml de ácido clorhídrico 3 N, filtrar (retener el filtrado), lavar el precipitado con porciones pequeñas de agua fría y secar a 105 °C durante 1 hora: el precipitado de teofilina obtenido debe fundir entre 270 y 274 °C.

B - Transferir 10 mg del precipitado seco obtenido en el ensayo de *Identificación A* a una cápsula de porcelana, agregar 1 ml de ácido clorhídrico y 100 mg de clorato de potasio, evaporar en un baño de vapor hasta sequedad e invertir la cápsula sobre un recipiente que contenga unas pocas gotas de hidróxido de amonio 6 N: el residuo debe adquirir un color púrpura que debe desaparecer por el agregado de soluciones de álcalis fijos.

C - Al filtrado obtenido en el ensayo de *Identificación A* agregar 0,5 ml de cloruro de bencenosul-

fonilo y 5 ml de hidróxido de sodio 1 N, agitar mecánicamente durante 10 minutos. Agregar 5 ml de ácido clorhídrico 3 N, enfriar, recolectar la disulfonamida de etilendiamina precipitada, lavar con agua, recrystalizar a partir del agua y secar a 105 °C durante 1 hora: el precipitado seco debe fundir entre 164 y 171 °C.

Determinación de agua <120>

Titulación volumétrica directa. No más de 0,75 % (forma anhidra) y no más de 7,9 % (forma hidratada); determinado sobre 1,5 g, empleando una mezcla de 25 ml de cloroformo y 25 ml de metanol anhidro.

Determinación del residuo de ignición <270>

No más de 0,15 %.

Impurezas orgánicas volátiles <520>

Método I.

Contenido de etilendiamina

Pesar exactamente alrededor de 500 mg de Aminofilina y disolver en 30 ml de agua. Agregar naranja de metilo (SR) y titular con ácido clorhídrico 0,1 N (SV). Cada ml de ácido clorhídrico 0,1 N equivale a 3,005 mg de $C_2H_8N_2$. El contenido de etilendiamina ($C_2H_8N_2$) debe estar entre 157 y 175 mg por g de $C_7H_8N_4O_2$ determinado en *Valoración*.

VALORACIÓN

Sistema cromatográfico - Emplear un equipo para cromatografía de líquidos con un detector ultravioleta ajustado a 254 nm y una columna de 15 cm × 3,9 mm con fase estacionaria constituida por octadecilsilano químicamente unido a partículas porosas de sílice de 3 a 10 μm de diámetro. El caudal debe ser aproximadamente 1,0 ml por minuto.

Fase móvil - Mezclar 200 ml de metanol, 960 mg de 1-pentanosulfonato de sodio y agua suficiente para preparar 1 litro. Ajustar a pH 2,9 ± 0,1 con ácido acético glacial. Filtrar y desgasificar. Hacer los ajustes necesarios (ver *Aptitud del sistema* en 100. *Cromatografía*).

Diluyente - Agua y metanol (4:1).

Preparación estándar - Disolver una cantidad exactamente pesada de Teofilina SR-FA en *Diluyente* y diluir cuantitativamente y en etapas, si fuera necesario, con *Diluyente* para obtener una solución con una concentración de aproximadamente 0,08 mg por ml.

Solución de resolución - Disolver una cantidad apropiada de teobromina en la *Preparación estándar* para obtener una solución con una concentración de aproximadamente 0,08 mg por ml. Transferir 20,0 ml de esta solución a un matraz aforado de

25 ml, completar a volumen con *Diluyente* y mezclar.

Preparación muestra - Pesar exactamente alrededor de 24 mg de Aminofilina y transferir a un matraz aforado de 250 ml. Disolver en *Diluyente*, completar a volumen con *Diluyente* y mezclar.

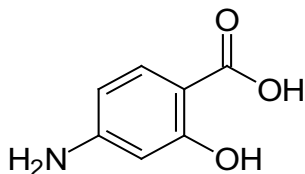
Aptitud del sistema (ver 100. *Cromatografía*) - Cromatografiar la *Solución de resolución* y registrar las respuestas de los picos según se indica en *Procedimiento*: los tiempos de retención relativos deben ser aproximadamente 0,65 para teobromina y 1,00 para teofilina; el factor de asimetría para el pico de teofilina no debe ser mayor de 2,0; la resolución *R* entre los picos de teobromina y teofilina no debe ser menor de 3,0. Cromatografiar la *Preparación estándar* y registrar las respuestas de los picos según se indica en *Procedimiento*: la desviación estándar relativa para inyecciones repetidas no debe ser mayor de 2,0 %.

Procedimiento - Inyectar por separado en el cromatógrafo volúmenes iguales (aproximadamente 10 μ l) de la *Preparación estándar* y la *Preparación muestra*. Registrar los cromatogramas y medir las respuestas de los picos principales. Calcular la cantidad en mg de teofilina ($C_7H_8N_4O_2$) en la porción de Aminofilina en ensayo.

ROTULADO

Indicar en el rótulo si es anhidra o hidratada y declarar el contenido de teofilina anhidra.

AMINOSALICÍLICO, ÁCIDO



$C_7H_7NO_3$

PM: 153,1

65-49-6

Sinonimia - Ácido *p*-Aminosalicílico. Ácido 4-Aminosalicílico.

Definición - Ácido Aminosalicílico es Ácido 4-amino-2-hidroxibenzoico. Debe contener no menos de 98,5 por ciento y no más de 100,5 por ciento de $C_7H_7NO_3$, calculado sobre la sustancia anhidra y debe cumplir con las siguientes especificaciones.

Caracteres generales - Polvo blanco o casi blanco. Se oscurece por exposición a la luz o al aire. Inodoro o con leve olor a ácido acético. Soluble en alcohol; poco soluble en agua y éter, prácticamente insoluble en benceno.

Sustancias de referencia - Ácido Aminosalicílico SR-FA. *m*-Aminofenol SR-FA.

CONSERVACIÓN

En envases inactínicos de cierre perfecto.

ENSAYOS

[NOTA: no utilizar soluciones de Ácido Aminosalicílico que sean más oscuras que una solución recientemente preparada.]

Identificación

A - Absorción ultravioleta <470>. Disolver 0,25 g de Ácido Aminosalicílico en 3 ml de hidróxido de sodio 1 N, transferir a un matraz aforado de 500 ml, completar a volumen con agua y mezclar. Transferir 5 ml de esta solución a un matraz aforado de 250 ml conteniendo 12,5 ml de solución reguladora de fosfato pH 7,0 (ver *Soluciones reguladoras en Reactivos y Soluciones*). Completar a volumen con agua y mezclar. Medir la absorbancia con un espectrofotómetro, empleando solución reguladora de fosfato pH 7,0 como blanco: debe presentar máximos a 265 ± 2 y 299 ± 2 nm y la relación entre las absorbancias a 265 y 299 (A_{265}/A_{299}) debe encontrarse entre 1,50 y 1,56.

B - Transferir 1 g de Ácido Aminosalicílico a un balón pequeño y agregar 10 ml de anhídrido

acético. Calentar en un baño de vapor durante 30 minutos. Agregar 40 ml de agua, mezclar, filtrar, enfriar y dejar reposar hasta que el derivado diacetilado cristalice. Recolectar el precipitado en un filtro, lavar varias veces con agua y secar a $105^\circ C$ durante una hora: el punto de fusión del derivado diacetilado obtenido debe estar comprendido entre 191 y $197^\circ C$.

C - Agitar 100 mg de Ácido Aminosalicílico con 10 ml de agua y filtrar. A 5 ml del filtrado, agregar 1 gota de cloruro férrico (SR): se debe producir coloración violeta.

Determinación del pH <250>

Entre 3,0 y 3,7; determinado sobre una solución saturada.

Determinación de agua <120>

Método I. No más de 0,5 %.

Determinación del residuo de ignición <270>

No más de 0,2 %.

Límite de cloruro y sulfato <560>

Cloruro - Disolver 0,50 g en una mezcla de 5 ml de ácido nítrico y 15 ml de agua: la solución no debe contener más cloruro que el correspondiente a 0,30 ml de ácido clorhídrico 0,020 N (0,042 %).

Límite de metales pesados <590>

Método II. No más de 0,003 %.

Límite de *m*-aminofenol

Sistema cromatográfico - Emplear un equipo para cromatografía de líquidos con un detector ultravioleta ajustado a 280 nm y una columna de 25 cm \times 4,6 mm con fase estacionaria constituida por octadecilsilano químicamente unido a partículas porosas de sílice de 5 μm de diámetro. El caudal debe ser aproximadamente 1,5 ml por minuto.

Fase móvil - Preparar según se indica en *Valoración*.

Solución del estándar interno - Disolver una cantidad exactamente pesada de sulfanilamida en *Fase móvil* para obtener una solución de aproximadamente 5 μg por ml.

Solución estándar - Disolver una cantidad exactamente pesada de *m*-Aminofenol SR-FA en *Fase móvil* para obtener una solución de aproximadamente 12 μg por ml. Transferir 10,0 ml de esta solución y 10,0 ml de *Solución del estándar interno* a un matraz aforado inactínico de 100 ml, completar a volumen con *Fase móvil* y mezclar.

Solución muestra - Transferir aproximadamente 50 mg de Ácido Aminosalicílico a un matraz aforado inactínico de 100 ml, agregar 50 ml de *Fase móvil* y mezclar hasta disolución completa. Agregar 10,0 ml de *Solución del estándar interno*, completar a volumen con *Fase móvil* y mezclar.

Aptitud del sistema (ver 100. *Cromatografía*) - Cromatografiar la *Solución estándar* y registrar las respuestas de los picos según se indica en *Procedimiento*: los tiempos de retención relativos deben ser aproximadamente 0,66 para sulfanilamida y 1,0 para *m*-aminofenol; la resolución *R* entre los picos de sulfanilamida y *m*-aminofenol no debe ser menor de 2,5; la desviación estándar relativa para inyecciones repetidas no debe ser mayor de 7 %.

Procedimiento - [NOTA: luego de usar , lavar la columna durante 30 minutos con una mezcla filtrada y desgasificada de metanol, agua y ácido fosfórico (77:23:0,6), y luego lavar durante 30 minutos con una mezcla filtrada y desgasificada de metanol y agua (50:50)]. Inyectar por separado en el cromatógrafo volúmenes iguales (aproximadamente 20 µl) de la *Solución estándar* y la *Solución muestra*, registrar los cromatogramas y medir las respuestas de los picos principales. Calcular el porcentaje de *m*-aminofenol en la porción de Ácido Aminosalicílico en ensayo. No debe contener más de 0,25 % de *m*-aminofenol.

Sulfuro de hidrógeno, dióxido de azufre y alcohol amílico

Disolver 500 mg de Ácido Aminosalicílico en 5 ml de hidróxido de sodio 1 N, agregar 6 ml de ácido clorhídrico 3 N y mezclar vigorosamente: no debe percibirse olor a sulfuro de hidrógeno ni a dióxido de azufre, ni debe percibirse más que un leve olor a alcohol amílico. No debe producirse decoloración de una pieza de papel embebida en acetato de plomo, sostenida sobre la mezcla.

VALORACIÓN

Sistema cromatográfico - Emplear un equipo para cromatografía de líquidos con un detector ultravioleta ajustado a 254 nm y una columna de 25 cm × 4,6 mm con fase estacionaria constituida por octadecilsilano químicamente unido a partículas porosas de sílice de 3 a 10 µm de diámetro. El caudal debe ser aproximadamente 1,5 ml por minuto.

Fase móvil - Preparar una mezcla de 425 ml de fosfato dibásico de sodio 0,05 M, 425 ml de fosfato monobásico de sodio 0,05 M y 150 ml de metanol conteniendo 1,9 g de hidróxido de tetrabutilamonio. Filtrar y desgasificar. Hacer los ajustes necesarios (ver 100. *Cromatografía*).

Solución del estándar interno - Disolver una cantidad exactamente pesada de *Paracetamol* en *Fase móvil* para obtener una solución de aproximadamente 5 mg por ml.

Preparación estándar- Pesar exactamente alrededor de 12,5 mg de Ácido Aminosalicílico SR-FA, transferir a un matraz aforado inactínico de 25 ml, agregar 15 ml de *Fase móvil* y mezclar hasta diso-

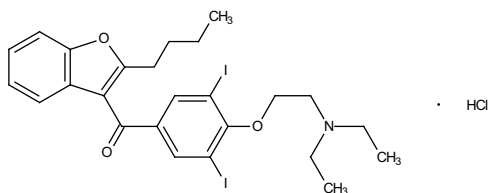
lución completa. Agregar 2,5 ml de *Solución del estándar interno*, completar a volumen con *Fase móvil* y mezclar.

Preparación muestra - Proceder según se indica en *Preparación estándar* utilizando Ácido Aminosalicílico en lugar de Ácido Aminosalicílico SR-FA.

Aptitud del sistema (ver 100. *Cromatografía*) - Cromatografiar la *Preparación estándar* y registrar las respuestas de los picos según se indica en *Procedimiento*: los tiempos de retención relativos deben ser aproximadamente 0,83 para paracetamol y 1,0 para ácido aminosalicílico; la resolución *R* entre los picos de paracetamol y ácido aminosalicílico no debe ser menor de 1,7; la desviación estándar relativa para los cocientes entre las respuestas de los picos de ácido aminosalicílico y paracetamol no debe ser mayor de 1,0 %.

Procedimiento - [NOTA: luego de usar , lavar la columna durante 30 minutos con una mezcla filtrada y desgasificada de metanol, agua y ácido fosfórico (77:23:0,6), y luego lavar durante 30 minutos con una mezcla filtrada y desgasificada de metanol y agua (50:50)]. Inyectar por separado en el cromatógrafo volúmenes iguales (aproximadamente 20 µl) de la *Preparación estándar* y la *Preparación muestra*, registrar los cromatogramas y medir las respuestas de los picos principales. Calcular la cantidad de C₇H₇NO₃ en la porción de Ácido Aminosalicílico en ensayo.

AMIODARONA, CLORHIDRATO DE



$C_{25}H_{29}I_2NO_3 \cdot HCl$ PM: 681,8 19774-82-4

Definición - Clorhidrato de Amiodarona es Clorhidrato de 2-butil-3-benzofuranil-4-[2-(dietilamino)etoxi]-3,5-diiodofenilcetona. Debe contener no menos de 98,5 por ciento y no más de 101,0 por ciento de $C_{25}H_{29}I_2NO_3 \cdot HCl$, calculado sobre la sustancia seca y debe cumplir con las siguientes especificaciones.

Caracteres generales - Polvo cristalino fino, blanco o casi blanco. Fácilmente soluble en cloruro de metileno; soluble en metanol; moderadamente soluble en alcohol; muy poco soluble en agua.

Sustancias de referencia - Clorhidrato de Amiodarona SR-FA. Impureza D de Clorhidrato de Amiodarona SR-FA: 2-*N*-butil-3-(3',5'-diiodo-4'-hidroxibenzoil)benzofurano. Impureza E de Clorhidrato de Amiodarona SR-FA: 2-*N*-butil-3-(4-hidroxibenzoil)benzofurano. Impureza H de Clorhidrato de Amiodarona SR-FA: Clorhidrato de (2-cloroetil)dietilamina.

CONSERVACIÓN

En envases inactínicos bien cerrados. Proteger de la humedad. A temperatura que no exceda los 30 °C.

ENSAYOS

Identificación

A - Absorción infrarroja <460>. *En fase sólida.*

B - Debe responder a los ensayos para *Cloruro* <410>.

C - Examinar los cromatogramas obtenidos en *Sustancias relacionadas*. El tiempo de retención del pico correspondiente a amiodarona en el cromatograma obtenido a partir de la *Solución muestra* se debe corresponder con el obtenido con la *Solución estándar*.

Determinación del pH <250>

Disolver 1,0 g de Clorhidrato de Amiodarona en agua libre de dióxido de carbono, calentar a 80 °C,

enfriar y diluir a 20 ml con el mismo solvente. El pH de la solución se debe encontrar entre 3,2 y 3,8.

Ioduro

[NOTA: preparar simultáneamente la *Solución muestra* y *Solución estándar*].

Solución A - Agregar 1,50 g de Clorhidrato de Amiodarona a 40 ml de agua a 80 °C y agitar hasta disolución completa. Enfriar y diluir a 50,0 ml con agua.

Solución estándar - A 15,0 ml de *Solución A*, agregar 1,0 ml de ácido clorhídrico 0,1 M, seguidamente 1,0 ml de una solución que contenga 88,2 µg por ml de ioduro de potasio y 1,0 ml de iodato de potasio 0,05 M. Diluir a 20,0 ml con agua. Dejar la solución en reposo durante 4 horas, protegida de la luz.

Solución muestra - A 15,0 ml de *Solución A*, agregar 1,0 ml de ácido clorhídrico 0,1 M, seguidamente 1,0 ml de iodato de potasio 0,05 M y diluir a 20,0 ml con agua. Dejar la solución en reposo durante 4 horas protegida de la luz.

Procedimiento - Determinar las absorbancias de la *Solución muestra* y la *Solución estándar*, en celdas de 1 cm, a la longitud de onda de máxima absorción, aproximadamente 420 nm, con un espectrofotómetro, empleando como blanco una mezcla de 15,0 ml de *Solución A* y 1,0 ml de ácido clorhídrico 0,1 M diluidos a 20,0 ml con agua. La absorbancia de la *Solución muestra* no debe ser mayor que la mitad del valor de la absorbancia de la *Solución estándar* (150 ppm).

Límite de metales pesados <590>

Método VI. Preparar la *Solución muestra* a partir de 1,0 g de Clorhidrato de Amiodarona y la *Solución estándar* empleando 2 ml de *Solución estándar de plomo* (10 ppm). No más de 0,002 %.

Pérdida por secado <680>

Pesar exactamente alrededor de 1,000 g, secar a 50 °C durante 4 horas a una presión no mayor de 2 mm Hg; no debe perder más de 0,5 % de su peso.

Determinación del residuo de ignición <270>

No más de 0,1 %.

Límite de Impureza H

[NOTA: preparar las soluciones inmediatamente antes de su uso y mantenerlas protegidas de la luz].

Fase estacionaria - Emplear una placa para cromatografía en capa delgada (ver 100. *Cromatografía*) recubierta con gel de sílice para cromatografía con indicador de fluorescencia, de 0,25 mm de espesor.

Fase móvil - Cloruro de metileno, metanol y ácido fórmico anhidro (85:10:5).

Solución estándar - Preparar una solución de Impureza H de Clorhidrato de Amiodarona SR-FA de aproximadamente 0,2 mg por ml en cloruro de metileno.

Solución muestra - Preparar una solución de Clorhidrato de Amiodarona de aproximadamente 100 mg por ml en cloruro de metileno.

Revelador 1 - Iodobismutato de potasio (SR1).

Revelador 2 - Peróxido de hidrógeno al 3 % (SR).

Procedimiento - Aplicar por separado sobre la placa 5 µl de la *Solución muestra* y 5 µl de la *Solución estándar*. Dejar secar las aplicaciones y desarrollar los cromatogramas hasta que el frente del solvente haya recorrido aproximadamente tres cuartas partes de la longitud de la placa. Retirar la placa de la cámara, marcar el frente del solvente y secar en una corriente de aire frío. Pulverizar sobre la placa con *Revelador 1* y luego con *Revelador 2*. Examinar inmediatamente la placa bajo luz diurna. La mancha correspondiente a impureza H en el cromatograma obtenido a partir de la *Solución muestra* no debe ser más intensa que la obtenida con la *Solución estándar* (0,2 %).

Sustancias relacionadas

Sistema cromatográfico - Emplear un equipo para cromatografía de líquidos con un detector ultravioleta ajustado a 240 nm y una columna de 15,0 cm × 4,6 mm con fase estacionaria constituida por octadecilsilano químicamente unido a partículas porosas de sílice de 5 µm de diámetro. El caudal debe ser aproximadamente 1,0 ml por minuto. Mantener la columna a 30 °C.

Solución reguladora de pH 4,9 - A 800 ml de agua agregar 3,0 ml de ácido acético glacial, ajustar a pH 4,9 con amoníaco diluido y completar a 1 litro con agua.

Fase móvil - Acetonitrilo, metanol y *Solución reguladora de pH 4,9* (400:300:300). Filtrar y desgasificar. Hacer los ajustes necesarios (ver *Aptitud del sistema en 100. Cromatografía*).

Diluyente - Acetonitrilo y agua (50:50).

Solución estándar - Disolver 10 mg de Impureza D de Clorhidrato de Amiodarona SR-FA, 10 mg de Impureza E de Clorhidrato de Amiodarona SR-FA y 10 mg de Clorhidrato de Amiodarona SR-FA en metanol. Diluir a 50,0 ml con el mismo solvente. Diluir 1,0 ml de esta solución a un matraz a 20,0 ml con *Diluyente*.

Solución muestra - Disolver 125 mg de Clorhidrato de Amiodarona en *Diluyente* y diluir a 25,0 ml con *Diluyente*.

Aptitud del sistema (ver 100. *Cromatografía*) - Cromatografiar la *Solución estándar* y registrar las respuestas de los picos según se indica en *Procedi-*

miento: la resolución *R* entre los picos de impureza D e impureza E no debe ser menor de 3,5.

Procedimiento - Inyectar por separado en el cromatógrafo volúmenes iguales (aproximadamente 10 µl) de la *Solución muestra* y la *Solución estándar*, registrar los cromatogramas durante al menos 60 minutos y medir las respuestas de todos los picos. Los tiempos de retención deben ser aproximadamente 6,9 minutos para impureza D, 8,4 minutos para impureza E y 27,8 minutos para amiodarona. Identificar los picos que pudieran aparecer en el cromatograma de la *Solución muestra* de acuerdo a los tiempos de retención relativos indicados en la siguiente tabla:

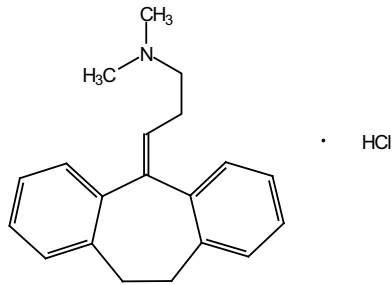
<i>Pico</i>	<i>Tiempo de retención relativo</i>
impureza A	0,26
impureza D	0,29
impureza E	0,37
impureza B	0,49
impureza C	0,55
impureza G	0,62
impureza F	0,69
amiodarona	1,00

en el cromatograma obtenido a partir de la *Solución muestra*, la respuesta de ningún pico individual debe ser mayor a la respuesta del pico correspondiente a amiodarona obtenido con la *Solución estándar* (0,2 %); la suma de las respuestas de todos los picos no debe ser mayor a 2,5 veces la respuesta del pico correspondiente a amiodarona obtenido con la *Solución estándar* (0,5 %). Ignorar cualquier pico con una respuesta menor a 0,1 veces la respuesta del pico correspondiente a amiodarona obtenido con la *Solución estándar* (0,02 %).

VALORACIÓN

Pesar exactamente alrededor de 600 mg de Clorhidrato de Amiodarona, transferir a un recipiente apropiado y disolver en una mezcla de 5,0 ml de ácido clorhídrico 0,01 M y 75 ml de alcohol absoluto y titular con hidróxido de sodio 0,1 N (SV), determinando el punto final potenciométricamente (ver 780. *Volumetría*). Leer el volumen agregado entre los dos puntos de inflexión. Cada ml de de hidróxido de sodio 0,1 N equivale a 68,18 mg de C₂₅H₂₉I₂NO₃ · HCl.

AMITRIPTILINA, CLORHIDRATO DE



$C_{20}H_{23}N \cdot HCl$ PM: 313,9 549-18-8

Definición - Clorhidrato de Amitriptilina es Clorhidrato de 10,11-dihidro-*N,N*-dimetil-5*H*-dibenzo[*a,d*]ciclohepteno-) $\Delta^{5,\gamma}$ -propilamina. Debe contener no menos de 99,0 por ciento y no más de 100,5 por ciento de $C_{20}H_{23}N \cdot HCl$, calculado sobre la sustancia seca y debe cumplir con las siguientes especificaciones.

Caracteres generales - Polvo cristalino o cristales pequeños blancos, inodoro o prácticamente inodoro. Fácilmente soluble en agua, alcohol, cloroformo y metanol; insoluble en éter.

Sustancia de referencia - Clorhidrato de Amitriptilina SR-FA.

CONSERVACIÓN

En envases bien cerrados.

ENSAYOS

Identificación

A - Absorción infrarroja <460>. *En fase sólida.*

B - Absorción ultravioleta <470>

Solvente: Metanol.

Concentración: 10 μg por ml.

Las absorbividades a 239 nm, calculadas sobre la sustancia seca, no deben diferir en más de 3,0 %.

C - Debe responder a los ensayos para *Cloruro* <410>.

Determinación del punto de fusión <260>

Entre 195 y 199 °C.

Determinación del pH <250>

Entre 5,0 y 6,0, determinado sobre una solución 1 en 100.

Pérdida por secado <680>

Secar a 60 °C hasta peso constante a una presión que no exceda los 5 mm Hg: no debe perder más de 0,5 % de su peso.

Determinación del residuo de ignición <270>

No más de 0,1 %.

Metales pesados <590>

Método II. No más de 0,001 %.

Pureza cromatográfica

Fase estacionaria - Emplear una placa para cromatografía en capa delgada (ver 100. *Cromatografía*) recubierta con gel de sílice para cromatografía con indicador de fluorescencia, de 0,25 mm de espesor.

Fase móvil - Cloroformo, metanol e hidróxido de amonio (135:15:1).

Soluciones estándar - Disolver Clorhidrato de Amitriptilina SR-FA en metanol y mezclar hasta obtener una solución de aproximadamente 0,8 mg por ml. Diluir esta solución cuantitativamente con metanol hasta obtener las *Soluciones estándar* con las siguientes concentraciones:

Solución estándar	Dilución	Concentración (μg por ml)	% con respecto a la muestra
A	1 en 2	400	1,0
B	1 en 4	200	0,5
C	1 en 5	160	0,4
D	1 en 10	80	0,2
E	1 en 20	40	0,1

Solución muestra - Disolver una cantidad exactamente pesada de Clorhidrato de Amitriptilina en metanol para obtener una solución de aproximadamente 40 mg por ml.

Procedimiento - Aplicar por separado sobre la placa 10 μl de la *Solución muestra* y 10 μl de cada *Solución estándar*. Dejar secar las aplicaciones y desarrollar los cromatogramas hasta que el frente del solvente haya recorrido aproximadamente tres cuartas partes de la longitud de la placa. Retirar la placa de la cámara, marcar el frente del solvente y dejar que el solvente se evapore. Examinar la placa bajo luz ultravioleta a 254 nm. Comparar la intensidad de cualquier mancha secundaria observada en el cromatograma de la *Solución muestra* con las intensidades de las manchas principales en los cromatogramas de las *Soluciones estándar*. [NOTA: ignorar las manchas observadas en el origen de los cromatogramas]. Ninguna mancha secundaria en el cromatograma obtenido a partir de la *Solución muestra* debe ser de mayor tamaño o intensidad que

la mancha principal obtenida con la *Solución estándar B* (0,5 %) y la suma de las intensidades de todas las manchas secundarias obtenidas a partir de la *Solución muestra* debe corresponder a no más de 1,0 %. Ignorar cualquier mancha en el cromatograma de la *Solución muestra* que sea menor en tamaño o intensidad que la mancha principal obtenida con la *Solución estándar E* (0,1 %).

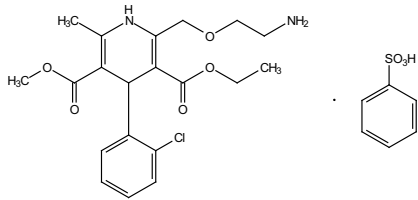
Impurezas orgánicas volátiles <520>

Método I.

VALORACIÓN

Pesar exactamente alrededor de 1,0 g de Clorhidrato de Amitriptilina, disolver en 30 ml de ácido acético glacial, calentar suavemente, si fuera necesario. Enfriar, agregar 10 ml de acetato mercuríco (SR), agregar cristal violeta (SR) y titular con ácido perclórico 0,1 N (SV) hasta punto final verde. Realizar una determinación con un blanco y hacer las correcciones necesarias (ver 780. *Volumetría*). Cada ml de ácido perclórico 0,1 N equivale a 31,39 mg de $C_{20}H_{23}N \cdot HCl$.

AMLODIPINA BESILATO DE



$C_{20}H_{25}ClN_2O_5 \cdot C_6H_6O_3S$

PM: 567,1
111470-99-6

Definición - Besilato de Amlodipina es Bencenosulfonato de 3-etil-5-metil-(4*RS*)-2-[(aminoetoxi)metil]-4-(2-clorofenil)-6-metil-1,4-dihidropiridina-3,5-dicarboxilato. Debe contener no menos de 97,0 por ciento y no más de 102,0 por ciento de $C_{20}H_{25}ClN_2O_5 \cdot C_6H_6O_3S$, calculado sobre la sustancia anhidra y debe cumplir con las siguientes especificaciones.

Caracteres generales - Polvo blanco o casi blanco. Fácilmente soluble en metanol; moderadamente soluble en alcohol; poco soluble en agua y en 2-propanol.

Sustancia de referencia - Besilato de Amlodipina SR-FA.

CONSERVACIÓN

En envases inactivos de cierre perfecto.

ENSAYOS

Identificación

A - Absorción infrarroja <460>. *En suspensión.*

B - Examinar los cromatogramas obtenidos en *Valoración*. El tiempo de retención del pico correspondiente a besilato de amlodipina en el cromatograma obtenido a partir de la *Solución muestra* se debe corresponder con el obtenido con la *Solución estándar*.

Determinación de la rotación óptica <170>

Rotación específica: Entre $-0,10^\circ$ y $+0,10^\circ$.

Solución muestra: 10 mg por ml, en metanol.

Determinación de agua <120>

Titulación volumétrica directa. No más de 0,5 %, calculado sobre 3 g.

Determinación del residuo de ignición <270>

No más de 0,2 %.

Sustancias relacionadas

ENSAYO A

Fase estacionaria - Emplear una placa para cromatografía en capa delgada (ver 100. *Cromatografía*), recubierta con gel de sílice para cromatografía con indicador de fluorescencia, de 0,25 mm de espesor.

Fase móvil - Emplear la fase superior de una mezcla de Metil isobutil cetona, agua y ácido acético glacial (50:25:25).

Solución muestra A - Disolver 140 mg de Besilato de Amlodipina en metanol y diluir a 2 ml con el mismo solvente.

Solución muestra B - Diluir 1 ml de *Solución muestra A* a 10 ml con metanol.

Solución estándar A - Disolver 70 mg de Besilato de Amlodipina SR-FA en 1 ml de metanol.

Solución estándar B - Diluir 1 ml de *Solución estándar A* a 10 ml con metanol.

Solución estándar C - Diluir 3 ml de *Solución muestra B* a 100 ml con metanol.

Solución estándar D - Diluir 1 ml de la *Solución muestra B* a 100 ml con metanol.

Procedimiento - Aplicar por separado sobre la placa 10 μ l de cada solución. Dejar secar las aplicaciones y desarrollar los cromatogramas hasta que el frente del solvente haya recorrido aproximadamente tres cuartas partes de la longitud de la placa. Retirar la placa de la cámara, marcar el frente del solvente y secar durante 15 minutos a 80 °C. Examinar la placa bajo luz ultravioleta a 254 nm y a 366 nm: a excepción de la mancha principal en el cromatograma obtenido con la *Solución muestra A*, ninguna mancha debe ser más intensa que la mancha principal obtenida con la *Solución estándar C* (0,3 %) y como máximo dos manchas pueden ser más intensas que la mancha principal obtenida con la *Solución estándar D* (0,1 %). El ensayo solo es válido si el cromatograma obtenido con la *Solución estándar A* presenta dos manchas completamente separadas con valores de R_f de aproximadamente 0,18 y 0,22.

ENSAYO B

Sistema cromatográfico, Fase móvil, Solución de resolución y Aptitud del sistema - Proceder según se indica en *Valoración*.

Solución muestra - Pesar exactamente alrededor de 50 mg de Besilato de Amlodipina, disolver en *Fase móvil* y diluir a 50 ml con *Fase móvil*.

Solución estándar - Diluir 3 ml de la *Solución muestra* a 100 ml con *Fase móvil* y diluir 5 ml de esta solución a 50 ml con el mismo solvente.

Procedimiento - Cromatografiar la *Solución muestra* y la *Solución estándar*. Registrar los cromatogramas durante tres veces el tiempo de retención del pico de amlodipina. En el cromatograma obtenido con la *Solución muestra*, dos veces la

respuesta del pico correspondiente a impureza D no debe ser mayor que la respuesta del pico principal obtenido con la *Solución estándar* (0,3 %); la suma de las respuestas de todos los picos, a excepción del pico principal y el pico correspondiente a impureza D, no debe ser mayor que la respuesta del pico principal obtenido con la *Solución estándar* (0,3 %). Ignorar cualquier pico correspondiente a benzenosulfonato (tiempo de retención relativo 0,2) y cualquier pico con una respuesta menor a 0,1 veces la respuesta del pico principal obtenido con la *Solución estándar* (0,03 %).

cantidad de $C_{20}H_{25}ClN_2O_5 \cdot C_6H_6O_3S$ en la porción de Besilato de Amlodipina en ensayo.

VALORACIÓN

Sistema cromatográfico - Emplear un equipo para cromatografía de líquidos con un detector ultravioleta ajustado a 237 nm y una columna de 15 cm × 3,9 mm con fase estacionaria constituida por octadecilsilano químicamente unido a partículas porosas de sílice de 5 µm de diámetro. El caudal debe ser aproximadamente 1,0 ml por minuto.

Solución de trietilamina - Disolver 7,0 ml de trietilamina en 1 litro de agua y ajustar a pH 3,0 ± 0,1 con ácido fosfórico.

Fase móvil - Solución de trietilamina, metanol y acetonitrilo (50:35:15). Filtrar y desgasificar. Hacer los ajustes necesarios (ver *Aptitud del sistema en 100. Cromatografía*).

Solución de resolución - Disolver 5 mg de Besilato de Amlodipina en 5 ml de peróxido de hidrógeno al 30 %. Calentar a 70 °C durante 45 minutos.

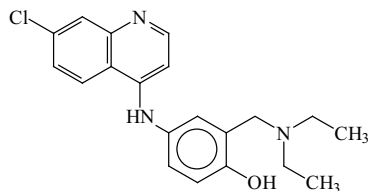
Preparación muestra - Pesar exactamente alrededor de 50 mg de Besilato de Amlodipina, disolver en *Fase móvil* y diluir a 50 ml con *Fase móvil*. Diluir 5 ml de esta solución a 100 ml con *Fase móvil*.

Preparación estándar - Pesar exactamente alrededor de 50 mg de Besilato de Amlodipina SR-FA, disolver en *Fase móvil* y diluir a 50 ml con *Fase móvil*. Diluir 5 ml de esta solución a 100 ml con *Fase móvil*.

Aptitud del sistema (ver 100. *Cromatografía*) - Cromatografiar la *Solución de resolución* según se indica en *Procedimiento*: la resolución *R* entre los picos correspondientes a amlodipina y 3-Etil-5-metil-2-[(2-aminoetoxi)metil]-4-(2-clorofenil)-6-metilpiridina-3,5-dicarboxilato (impureza D de amlodipina) no debe ser menor de 4,5. Los tiempos de retención relativos deben ser 0,5 para impureza D y 1,0 para amlodipina.

Procedimiento - Inyectar por separado en el cromatógrafo volúmenes iguales (aproximadamente 10 µl) de la *Preparación muestra* y la *Preparación estándar*, registrar los cromatogramas y medir las respuestas de los picos principales. Calcular la

AMODIAQUINA



$C_{20}H_{22}ClN_3O$ PM: 355,9 86-42-0

Definición - Amodiaquina es 4-[(7-Cloro-4-quinolinil)amino]-2-[(diethylamino)metil]fenol.

Debe contener no menos de 97,0 por ciento y no más de 103,0 por ciento de $C_{20}H_{22}ClN_3O$, calculado sobre la sustancia anhidra y debe cumplir con las siguientes especificaciones.

Caracteres generales - Polvo amarillo pálido o amarillo claro. Inodoro. Moderadamente soluble en ácido clorhídrico 1 N; poco soluble en alcohol; prácticamente insoluble en agua.

Sustancia de referencia - Clorhidrato de Amodiaquina SR-FA.

CONSERVACIÓN

En envases de cierre perfecto.

ENSAYOS

Identificación

A - Absorción infrarroja <460>. *En fase sólida.*

Preparar el estándar del siguiente modo: disolver 20 mg de Clorhidrato de Amodiaquina SR-FA en 10 ml de agua en una ampolla de decantación, agregar 1 ml de hidróxido de amonio y extraer con una porción de 25 ml de cloroformo. Evaporar el extracto cloroformico y secar el residuo a 105 °C durante 2 horas.

B - Absorción ultravioleta <470>

Solvente: Ácido clorhídrico 0,1 N.

Concentración: 10 µg por ml.

Determinación de agua <120>

Titulación volumétrica directa. No más de 0,5 %.

Determinación del residuo de ignición <270>

No más de 0,2 %

Pureza cromatográfica

Fase estacionaria - Emplear una placa para cromatografía en placa delgada (ver 100. *Cromatografía*) recubierta con gel de sílice para cromatografía con indicador de fluorescencia, de 0,25 mm de espesor.

Fase móvil - Cloroformo saturado con hidróxido de amonio y alcohol absoluto (9:1).

Solución estándar A - Transferir 20 mg de Clorhidrato de Amodiaquina SR-FA a un tubo de ensayo con tapón de vidrio, agregar 1,0 ml de cloroformo saturado con hidróxido de amonio y agitar vigorosamente durante 2 minutos. Dejar depositar los sólidos y transferir el líquido a otro tubo de ensayo.

Solución estándar B - Diluir 1 ml de *Solución estándar A* a 200 ml con cloroformo saturado con hidróxido de amonio.

Solución muestra - Disolver 150 mg de Amodiaquina en 10 ml de cloroformo saturado con hidróxido de amonio.

Procedimiento - Aplicar por separado sobre la placa 10 µl de la *Solución muestra* y 10 µl de las *Soluciones estándar A* y *B*. Dejar secar las aplicaciones y desarrollar los cromatogramas hasta que el frente de solvente haya recorrido aproximadamente tres cuartas partes de la longitud de la placa. Retirar la placa de la cámara, marcar el frente de solvente y dejar secar. Examinar la placa bajo luz ultravioleta a 254 nm: el valor de R_f de la mancha principal en el cromatograma obtenido a partir de la *Solución muestra* debe ser similar al obtenido con la *Solución estándar B* y ninguna mancha secundaria en el cromatograma obtenido a partir de la *Solución muestra* debe ser mayor en tamaño o intensidad que la mancha principal obtenida con la *Solución estándar B*.

Impurezas orgánicas volátiles <520>

Método III.

Solvente: Dimetil sulfoxido.

VALORACIÓN

Preparación estándar - Preparar una solución que contenga 15 µg de Clorhidrato de Amodiaquina SR-FA por ml en ácido clorhídrico 0,1 N.

Preparación muestra - Pesar exactamente alrededor 300 mg de Amodiaquina, transferir a un matraz aforado de 200 ml, completar a volumen con ácido clorhídrico 0,1 N y mezclar. Transferir 10,0 ml de esta solución a un matraz aforado de 1 litro, completar a volumen con ácido clorhídrico 0,1 N y mezclar.

Procedimiento - Determinar las absorbancias de la *Preparación muestra* y la *Preparación estándar*, con un espectrofotómetro, en celdas de 1 cm, a la longitud de onda de máxima absorción, aproximadamente 342 nm, empleando ácido clorhídrico 0,1 N como blanco. Calcular la cantidad de $C_{20}H_{22}ClN_3O$ en la porción de Amodiaquina en ensayo.

AMONIACO, SOLUCIÓN CONCENTRADA

NH₃ PM: 17,0 7664-41-7

Definición - Solución Concentrada de Amoníaco es una solución de NH₃, debe contener no menos de 27,0 por ciento y no más de 31,0 por ciento peso en peso de NH₃. [NOTA: en exposición al aire libera amoníaco rápidamente.]

Caracteres generales - Líquido límpido, incoloro, muy cáustico. Miscible con agua y alcohol. Densidad relativa comprendida entre 0,910 y 0,892 a 20 °C.

CONSERVACIÓN

En envases de cierre perfecto, a una temperatura no mayor de 25 °C.

Precaución: Solución Concentrada de Amoníaco es cáustico y sus vapores son irritantes, evitar su contacto de ojos y mucosas. Enfriar el envase antes de abrir y cubrir la tapa con un paño o material similar.

ENSAYOS

Identificación

Sostener una varilla de vidrio humedecida con ácido clorhídrico cerca de la superficie de Solución Concentrada de Amoníaco: se deben producir gases densos y blancos.

Límite de metales pesados <590>

Evaporar 1,7 ml de Solución Concentrada de Amoníaco en un baño de vapor hasta sequedad, agregar 1 ml de ácido clorhídrico 3 N y evaporar hasta sequedad. Disolver el residuo obtenido en 2 ml de ácido acético 1 N y diluir con agua a 25 ml. El límite es 0,0013 %.

Límite de residuo no volátil

Evaporar hasta sequedad 10 ml de Solución Concentrada de Amoníaco en una cápsula de porcelana o de platino, previamente pesada y secar a 105 °C durante 1 hora: el peso del residuo no debe ser mayor de 5 mg (0,05 %).

Sustancias fácilmente oxidables

A una mezcla de 4,0 ml de Solución Concentrada de Amoníaco y 6,0 ml de agua, agregar un ligero exceso de ácido sulfúrico 2 N y 0,10 ml de permanganato de potasio 0,1 N: la coloración rosada no debe desaparecer completamente durante 10 minutos.

VALORACIÓN

Transferir rápidamente una porción de Solución Concentrada de Amoníaco a un recipiente de vidrio,

de tal manera que se obtenga una columna de líquido de aproximadamente 20 cm, tapar y enfriar a una temperatura de 10 °C o menor. Pesar exactamente un erlenmeyer de 125 ml con un tapón de vidrio que contenga 50 ml de ácido sulfúrico 1 N (SV). Colocar una pipeta graduada de 10 ml en el recipiente de Solución Concentrada de Amoníaco, dejar que el líquido suba por la pipeta sin succionar, retirar la pipeta, secar exteriormente y descartar los dos primeros ml de Solución Concentrada de Amoníaco. Sostener la pipeta apenas por encima de la superficie del ácido sulfúrico 1 N (SV) en el erlenmeyer y transferir 2 ml de Solución Concentrada de Amoníaco. Tapar, mezclar y pesar nuevamente para obtener el peso de la sustancia en ensayo. Titular el exceso de ácido con hidróxido de sodio 1 N (SV), empleando rojo de metilo (SR) como indicador (ver *Titulación residual en 780. Volumetría*). Cada ml de ácido sulfúrico 1 N equivale a 17,03 mg de NH₃.

AMONIO, CARBONATO DE

10361-29-2

Definición - Carbonato de Amonio es una mezcla de bicarbonato de amonio (NH_4HCO_3) y carbamato de amonio ($\text{NH}_2\text{COONH}_4$) en proporciones variables. Debe contener no menos de 30,0 por ciento y no más de 34,0 por ciento de NH_3 y debe cumplir con las siguientes especificaciones.

Caracteres generales - Polvo blanco o masas translucidas o blancas con un fuerte olor a amoníaco. Sus soluciones son alcalinas frente al tornasol. Por exposición al aire, pierde amoníaco y dióxido de carbono, convirtiéndose finalmente en terrones friables esponjosos o en un polvo blanco de bicarbonato de amonio. Se descompone en agua caliente. Fácilmente soluble en agua.

CONSERVACIÓN

En envases inactínicos de cierre perfecto, a una temperatura no mayor de 30 °C.

ENSAYOS

Identificación

A - Calentar una porción de Carbonato de Amonio: se debe volatilizar sin carbonización y el vapor debe ser alcalino frente al papel de tornasol humedecido.

B - Una solución de Carbonato de Amonio 1 en 20 debe producir efervescencia con el agregado de ácidos.

Determinación del residuo de ignición <270>

No más de 0,1 %.

Límite de cloruro y sulfato <560>

Cloruro - Una porción de 2,0 g de Carbonato de Amonio no debe contener más cloruro que el correspondiente a 0,10 ml de ácido clorhídrico 0,020 N (0,0035 %).

Sulfato - Una porción de 2,0 g de Carbonato de Amonio no debe contener más sulfato que el correspondiente a 0,10 ml de ácido sulfúrico 0,020 N (0,005 %).

Límite de metales pesados <590>

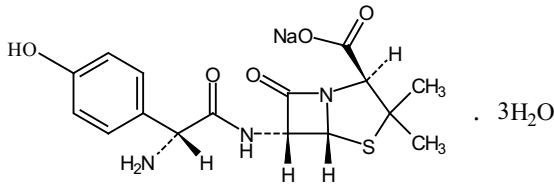
Reducir a polvo grueso y volatilizar 2 g de Carbonato de Amonio en un baño de vapor. Agregar 1 ml de ácido clorhídrico 3 N y evaporar hasta sequedad. Disolver el residuo obtenido en 2 ml de ácido acético 1 N y diluir con agua a 25 ml. El límite es 0,001 %.

VALORACIÓN

Transferir aproximadamente 2,0 g de Carbonato

de Amonio a un pesafiltro, previamente pesado y con 10 ml de agua y pesar. Transferir a un erlenmeyer, agregar 50 ml de ácido sulfúrico 1 N (SV), disolver, agregar rojo de metilo (SR) y titular el exceso de ácido con hidróxido de sodio 1 N (SV). Cada ml de ácido sulfúrico 1 N equivale a 17,03 mg de NH_3 .

AMOXICILINA



$C_{16}H_{19}N_3O_5S \cdot 3H_2O$ PM: 419,5 61336-70-7

Anhidra PM: 365,4 26787-78-0

Definición - Amoxicilina es el Trihidrato del ácido [2*S*-[2 α ,5 α ,6 β (*S**)]-6-[[amino(4-hidroxifenil)acetil]amino]-3,3-dimetil-7-oxo-4-tia-1-azabicyclo[3.2.0] heptano-2-carboxílico. Debe contener no menos de 95,0 por ciento y no más de 100,5 por ciento de $C_{16}H_{19}N_3O_5S$, calculado sobre la sustancia anhidra y debe cumplir con las siguientes especificaciones.

Caracteres generales - Polvo cristalino blanco, prácticamente inodoro. Soluble en soluciones diluidas de ácidos minerales e hidróxidos alcalinos; poco soluble en agua y metanol; insoluble en benceno, cloroformo y tetracloruro de carbono.

Sustancia de referencia - Amoxicilina SR-FA.

CONSERVACIÓN

En envases de cierre perfecto, a temperatura ambiente controlada.

ENSAYOS

Identificación

Absorción infrarroja <460>. *En fase sólida.*

Determinación de la rotación óptica <170>

Rotación específica: Entre +290 ° y +315 °, calculado sobre la sustancia anhidra.

Solución muestra: Disolver 100 mg de Amoxicilina en agua libre de dióxido de carbono, sonicando si es necesario, y diluir a 50 ml con el mismo solvente.

Determinación del pH <250>

Entre 3,5 y 6,0, determinado sobre una solución de aproximadamente 2 mg por ml.

Cristalinidad

Colocar partículas de Amoxicilina en aceite mineral, sobre un portaobjetos de vidrio. Examinar la mezcla empleando un microscopio óptico con luz polarizada: las partículas deben presentar birrefringencia y posiciones de extinción cuando se gira la platina del microscopio.

Determinación de agua <120>

Titulación volumétrica directa. Entre 11,5 y 14,5 %.

Límite de dimetilanilina <570>

Debe cumplir con los requisitos.

Ensayo de endotoxinas bacterianas <330>

Cuando en el rótulo se indique que la Amoxicilina es estéril, no debe contener más de 0,25 Unidades de Endotoxina por mg de Amoxicilina.

Ensayos de esterilidad <370>

Cuando en el rótulo se indique que la Amoxicilina es estéril, debe cumplir con los requisitos según se indica en *Método de transferencia directa*, excepto que se debe emplear *Medio Tioglicolato* que contenga una solución de Polisorbato 80 (1 en 200) con suficiente penicilinasas estéril para inactivar la amoxicilina en cada tubo y *Caldo Digerido de Caseína-Soja* que contenga una solución de Polisorbato 80 (1 en 200) con suficiente penicilinasas estéril para inactivar la amoxicilina en cada tubo; agitar por rotación una vez al día.

VALORACIÓN

[NOTA: emplear las soluciones dentro de las seis horas de preparadas.]

Sistema cromatográfico - Emplear un equipo para cromatografía de líquidos con un detector ultravioleta ajustado a 230 nm y una columna de 25 cm \times 4 mm con fase estacionaria constituida por octadecilsilano químicamente unido a partículas porosas de sílice de 3 a 10 μ m de diámetro. El caudal debe ser aproximadamente 1,5 ml por minuto.

Diluyente - Disolver 13,6 g de fosfato monobásico de potasio en 2 litros de agua y ajustar a pH 5,0 \pm 0,1 con solución de hidróxido de potasio al 45 % p/p.

Fase móvil - *Diluyente* y acetonitrilo (96:4). Filtrar y desgasificar. Hacer los ajustes necesarios (ver *Aptitud del sistema* en 100. *Cromatografía*).

Preparación estándar - Disolver cuantitativamente con *Diluyente* una cantidad exactamente pesada de Amoxicilina SR-FA, para obtener una solución de aproximadamente 1,2 mg por ml.

Preparación muestra - Pesar exactamente alrededor de 240 mg de Amoxicilina, transferir a un matraz aforado de 200 ml, disolver y completar a volumen con *Diluyente*.

Aptitud del sistema (ver 100. *Cromatografía*) - Cromatografiar la *Preparación estándar* y registrar las respuestas de los picos según se indica en *Procedimiento*: el factor de capacidad k' debe estar comprendido entre 1,1 y 2,8; la eficiencia de la columna no debe ser menor de 1.700 platos teóricos; el factor de asimetría no debe ser mayor de 2,5;

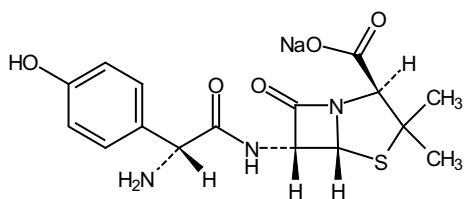
la desviación estándar relativa para inyecciones repetidas no debe ser mayor de 2,0 %.

Procedimiento - Inyectar por separado en el cromatógrafo volúmenes iguales (aproximadamente 10 µl) de la *Preparación estándar* y la *Preparación muestra*, registrar los cromatogramas y medir las respuestas de los picos principales. Calcular la cantidad de $C_{16}H_{19}N_3O_5S$ en la porción de Amoxicilina en ensayo.

ROTULADO

Cuando la Amoxicilina esté destinada a la preparación de formas farmacéuticas de administración parenteral, indicar en el rótulo que es estéril y apirógena.

AMOXICILINA SÓDICA



$C_{16}H_{18}N_3NaO_5S$

PM: 387,4

Definición - Amoxicilina Sódica es la Sal sódica del ácido [2*S*-[2 α ,5 α ,6 β (*S**)]]-6-[[amino(4-hidroxifenil)acetil]amino]-3,3-dimetil-7-oxo-4-tia-1-azabicyclo[3.2.0]heptano-2-carboxílico.

Debe contener no menos de 89,0 por ciento y no más de 100,5 por ciento de $C_{16}H_{18}N_3NaO_5S$, calculado sobre la sustancia anhidra y debe cumplir con las siguientes especificaciones.

Caracteres generales - Polvo blanco o casi blanco. Muy higroscópico. Muy soluble en agua; moderadamente soluble en alcohol; muy poco soluble en acetona.

Sustancia de referencia - Amoxicilina SR-FA.

CONSERVACIÓN

En envases de cierre perfecto.

ENSAYOS

Identificación

A - Absorción infrarroja <460>. *En fase sólida.* Disolver 250 mg de Amoxicilina Sódica en 5 ml de agua, agregar 0,5 ml de ácido acético al 12 % p/v, agitar por rotación y dejar en reposo durante 10 minutos en un baño de hielo. Filtrar, lavar el residuo con 2 ó 3 ml de una mezcla de acetona y agua (9:1) y secar a 60 °C durante 30 minutos.

B - Debe responder a los ensayos para *Sodio* <410>.

Determinación del pH <250>

Entre 8,0 y 10,0, determinado sobre una solución de aproximadamente 0,1 g por ml, en agua libre de dióxido de carbono.

Determinación de la rotación óptica <170>

Rotación específica: Entre +240° y +290°, calculada sobre la sustancia anhidra.

Solución muestra: Disolver 62,5 mg de Amoxicilina Sódica en una solución de hidrogenofталato de potasio al 0,4 % y diluir a 25 ml con el mismo solvente.

Determinación de agua <120>

Titulación volumétrica directa. No más de 3 %, determinado sobre 400 mg.

Sustancias relacionadas

Sistema cromatográfico, Solución A, Solución B, Preparación estándar A, Preparación estándar B, Preparación de aptitud del sistema y Aptitud del sistema - Proceder según se indica en *Valoración*.

Fase móvil - Emplear mezclas variables de *Solución A* y *Solución B*. Programar el cromatógrafo del siguiente modo:

Tiempo (min)	Solución A (%v/v)	Solución B (%v/v)	Etapas
0-25	92→0	8→100	gradiente lineal
25-40	0	100	isocrático
40-55	92	8	reequilibración

Solución estándar A - Transferir 2,0 ml de *Preparación estándar A* a un matraz aforado de 20,0 ml y completar a volumen con *Solución A*. Transferir 5,0 ml de esta solución a un matraz aforado de 20 ml y completar a volumen con *Solución A*.

Solución estándar B - A 200 mg de Amoxicilina SR-FA agregar 1,0 ml de agua. Agitar y ajustar a pH 8,5 mediante el agregado gota a gota de solución de hidróxido de sodio al 8,5 %. Dejar reposar a temperatura ambiente durante 4 horas y diluir 0,5 ml de esta solución a 50,0 ml con *Solución A*.

Solución muestra - Disolver 30,0 mg de Amoxicilina Sódica en *Solución A* y diluir a 20,0 ml con la misma solución. [NOTA: preparar inmediatamente antes de su uso].

Procedimiento - Inyectar por separado en el cromatógrafo volúmenes iguales (aproximadamente 50 μ l) de la *Solución estándar A* y la *Solución muestra*, eluir isocráticamente hasta el pico de amoxicilina e inmediatamente luego de la elución de este pico comenzar el gradiente lineal según se indica en *Fase móvil*. [NOTA: si la composición de *Fase móvil* se ha ajustado para lograr la resolución requerida en *Aptitud del sistema*, esta composición ajustada se aplicará a tiempo cero]. Registrar las repuestas de todos los picos. Inyectar en el cromatógrafo aproximadamente 50 μ l de *Solución A* y emplear el mismo programa de elución para obtener un blanco. Inyectar en el cromatógrafo aproximadamente 50 μ l de *Solución estándar B*, registrar los cromatogramas y medir las repuestas de todos los picos: los tres picos principales eluidos luego del pico de amoxicilina corresponden a amoxicilina dicetopiperazina, dímero de amoxicilina y trímero de amoxicilina y sus tiempos de retención relativos al pico de amoxicilina deben ser aproximadamente 3,4; 4,1 y 4,5, respectivamente. En el cromatograma obtenido a partir de la *Solución muestra*, el pico correspondiente al dímero de amoxicilina no debe

ser mayor de tres veces la respuesta del pico principal obtenido con la *Solución estándar A* (3 %); a excepción del pico principal y el pico correspondiente al dímero de amoxicilina, la respuesta de ningún pico debe ser mayor a dos veces la respuesta del pico principal obtenido con la *Solución estándar A* (2 %); y la suma de las respuestas de todos los picos, a excepción del pico principal, no debe ser mayor de nueve veces la respuesta del pico principal obtenido con la *Solución estándar A* (9 %). Descartar cualquier pico con una respuesta menor a 0,1 veces la respuesta del pico principal obtenido con la *Solución estándar A*.

Límite de metales pesados <590>

Método VI. No más de 0,002 %. Preparar la *Solución estándar* empleando 2 ml de *Solución estándar de plomo* (10 ppm).

Límite de dimetilanilina <570>

Debe cumplir con los requisitos.

Ensayos de esterilidad <370>

Cuando en el rótulo se indique que la Amoxicilina Sódica es estéril, debe cumplir con los requisitos.

Ensayo de endotoxinas bacterianas <330>

Cuando en el rótulo se indique que la Amoxicilina Sódica es estéril, no debe contener más de 0,25 Unidades de Endotoxina por mg de Amoxicilina Sódica.

VALORACIÓN

Sistema cromatográfico - Emplear un equipo para cromatografía de líquidos con un detector ultravioleta ajustado a 254 nm y una columna de 25 cm × 4,6 mm con fase estacionaria constituida por octadecilsilano químicamente unido a partículas porosas de sílice de 5 µm de diámetro. El caudal debe ser aproximadamente 1,0 ml por minuto.

Solución A - Solución de fosfato diácido de potasio 0,2 M al 25 % v/v, ajustada a pH 5,0 con hidróxido de sodio al 8,5 %, y acetonitrilo (99:1).

Solución B - Solución de fosfato diácido de potasio 0,2 M al 25 % v/v, ajustada a pH 5,0 con hidróxido de sodio al 8,5 %, y acetonitrilo (80:20).

Fase móvil - *Solución A* y *Solución B* (92:8). Filtrar y desgasificar. Hacer los ajustes necesarios (ver *Aptitud del sistema* en 100. *Cromatografía*).

Preparación estándar A - Pesar exactamente alrededor de 30 mg de Amoxicilina SR-FA, transferir a un matraz aforado de 50 ml, disolver en *Solución A* y completar a volumen con *Solución A*.

Preparación estándar B - Transferir 1,0 ml de *Preparación estándar A* a un matraz aforado de 20,0 ml y completar a volumen con *Solución A*. Transferir 1,0 ml de esta solución a un matraz afo-

rado de 50 ml y completar a volumen con *Solución A*.

Preparación muestra - Pesar exactamente alrededor de 30,0 mg de Amoxicilina Sódica, transferir a un matraz aforado de 50 ml, disolver en *Solución A* y completar a volumen con *Solución A*.

Solución de aptitud del sistema - Disolver 4,0 mg de *Cefadroxilo* en *Solución A* y diluir a 50 ml con *Solución A*. A 5,0 ml de esta solución agregar 5,0 ml de *Preparación estándar A* y diluir a 100 ml con *Solución A*.

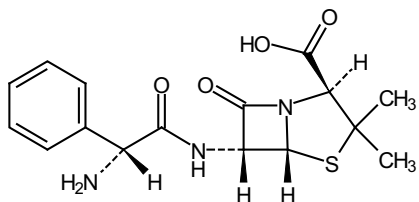
Aptitud del sistema (ver 100. *Cromatografía*) - Cromatografiar la *Preparación de aptitud del sistema* y registrar las respuestas de los picos según se indica en *Procedimiento*: la resolución *R* entre los picos de amoxicilina y cefadroxilo debe ser mayor de 2,0; el factor de capacidad para el pico de amoxicilina debe ser entre 1,3 y 2,5. Cromatografiar la *Preparación estándar B* y registrar las respuestas de los picos según se indica en *Procedimiento*: cromatografiar la *Preparación estándar A* y registrar las respuestas de los picos según se indica en *Procedimiento*: la desviación estándar relativa para el pico principal debe ser menor de 1,0 %.

Procedimiento - Inyectar por separado en el cromatógrafo volúmenes iguales (aproximadamente 50 µl) de la *Preparación estándar A* y la *Preparación muestra*, registrar los cromatogramas y medir las respuestas de los picos principales. Calcular el porcentaje de C₁₆H₁₈N₃NaO₅S en la porción de Amoxicilina Sódica en ensayo, multiplicando el porcentaje de amoxicilina por 1,060.

ROTULADO

Cuando la Amoxicilina Sódica esté destinada a la preparación de formas farmacéuticas de administración parenteral, indicar en el rótulo que debe cumplir con los ensayos para *Endotoxinas bacterianas* y *Esterilidad*.

AMPICILINA



$C_{16}H_{19}N_3O_4S$	PM: 349,4	69-53-4
Trihidrato	PM: 403,5	7177-48-2

Definición - Ampicilina es Ácido [2S-[2 α ,5 α ,6 β (S*)]]-6-[(aminofenilacetil)amino]-3,3-dimetil-7-oxo-4-tia-1-azabicyclo [3.2.0]-heptano-2-carboxílico. Es anhidra o contiene tres moléculas de agua de hidratación. Debe contener no menos de 96,0 por ciento y no más de 100,5 por ciento de $C_{16}H_{19}N_3O_4S$, calculado sobre la sustancia anhidra y debe cumplir con las siguientes especificaciones.

Caracteres generales - Polvo cristalino blanco, prácticamente inodoro. Soluble en soluciones diluidas de ácidos minerales e hidróxidos alcalinos; poco soluble en agua y metanol; insoluble en benceno, cloroformo y tetracloruro de carbono.

Presenta polimorfismo.

Sustancias de referencia - Ampicilina SR-FA. Ampicilina Trihidrato SR-FA.

CONSERVACIÓN

En envases de cierre perfecto.

ENSAYOS

Identificación

A - Absorción infrarroja <460>. *En fase sólida*. Cuando la muestra corresponde a la forma trihidrato, tanto ésta como la Ampicilina Trihidrato SR-FA no deben secarse.

B - Transferir 2 mg de Ampicilina a un tubo de vidrio. Humedecer con 0,05 ml de agua y agregar 2 ml de una solución preparada mezclando 2 ml de ácido sulfúrico con 100 ml de solución de formaldehído. Mezclar agitando por rotación. La solución debe ser prácticamente incolora. Colocar el tubo en un baño de agua durante 1 minuto: se debe desarrollar un color amarillo oscuro.

Determinación de la rotación óptica <170>

Rotación específica: Entre +280 ° y +305 °.

Solución muestra: Disolver 62,5 mg de Ampicilina en agua y diluir a 25 ml con el mismo solvente.

Determinación del pH <250>

Entre 3,5 y 6,0, determinado sobre una solución con una concentración de aproximadamente 10 mg por ml.

Determinación de agua <120>

Titulación volumétrica directa. Cuando en el rótulo se indique que la Ampicilina es anhidra, no más de 2,0 %. Cuando en el rótulo se indique que la Ampicilina es trihidrato, debe contener entre 12,0 y 15,0 %.

Límite de dimetilanilina <570>

Debe cumplir con los requisitos.

Ensayo de endotoxinas bacterianas <330>

Cuando en el rótulo se indique que la Ampicilina es estéril, no debe contener más de 0,15 Unidades de Endotoxina por mg de Ampicilina.

Ensayos de esterilidad <370>

Cuando en el rótulo se indique que la Ampicilina es estéril, debe cumplir con los requisitos según se indica en *Método de filtración por membrana*, excepto que deben disolverse 6 g en 800 ml de *Solución D* que contenga suficiente penicilinasas estéril para inactivar la ampicilina y agitar por rotación el recipiente hasta disolver completamente antes de filtrar.

VALORACIÓN

[NOTA: preparar las soluciones en el momento de su uso.]

Sistema cromatográfico - Emplear un equipo para cromatografía de líquidos con un detector ultravioleta ajustado a 254 nm con una columna de 15 cm \times 4,6 mm con fase estacionaria constituida por octadecilsilano químicamente unido a partículas porosas de sílice de 5 a 10 μ m de diámetro. El caudal debe ser aproximadamente 1,3 ml por minuto.

Fase móvil - Agua, acetonitrilo, fosfato monobásico de potasio 1 M y ácido acético 1 N (909:80:10:1). Filtrar y degasificar. Hacer los ajustes necesarios (ver *Aptitud del sistema* en 100. *Cromatografía*).

Diluyente - Mezclar 10 ml de fosfato monobásico de potasio 1 M y 1 ml de ácido acético 1 N, diluir con agua a 1 litro y mezclar.

Preparación estándar - Disolver una cantidad exactamente pesada de Ampicilina SR-FA en *Diluyente* para obtener una solución de aproximadamente 1 mg por ml. Agitar y sonicar, si fuera necesario, hasta disolver.

Preparación muestra - Transferir una cantidad exactamente pesada de Ampicilina, equivalente a 100 mg de ampicilina anhidra, a un matraz aforado

de 100 ml. Agregar aproximadamente 75 ml de *Diluyente*, agitar y sonicar, si fuera necesario, hasta disolver completamente. Completar a volumen con *Diluyente* y mezclar.

Solución de resolución - Disolver *Cafeína* en la *Preparación estándar* para obtener una solución de aproximadamente 0,12 mg por ml.

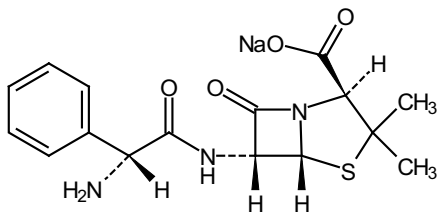
Aptitud del sistema (ver 100. *Cromatografía*) - Cromatografiar la *Solución de resolución* y registrar las respuestas de los picos según se indica en *Procedimiento*: la resolución *R* entre los picos de cafeína y ampicilina no debe ser menor de 2,0; los tiempos de retención relativos deben ser aproximadamente 0,5 para ampicilina y 1,0 para cafeína. Cromatografiar la *Preparación estándar* y registrar las respuestas de los picos según se indica en *Procedimiento*: el factor de capacidad *k'* no debe ser mayor de 2,5; el factor de asimetría no debe ser mayor de 1,4; la desviación estándar relativa para inyecciones repetidas no debe ser mayor de 2,0 %.

Procedimiento - Inyectar por separado en el cromatógrafo volúmenes iguales (aproximadamente 20 μ l) de la *Preparación estándar* y la *Preparación muestra*, registrar los cromatogramas y medir las respuestas de los picos principales. Calcular la cantidad de $C_{16}H_{19}N_3O_4S$ en la porción de Ampicilina en ensayo.

ROTULADO

Indicar en el rótulo si la Ampicilina es anhidra o trihidrato. La cantidad de Ampicilina indicada en el rótulo de cualquier preparación que la contenga, se debe expresar como Ampicilina anhidra ($C_{16}H_{19}N_3O_4S$). Cuando la Ampicilina esté destinada a la preparación de formas farmacéuticas inyectables, indicar en el rótulo que es estéril.

AMPICILINA SÓDICA



C₁₆H₁₈N₃NaO₄S

PM: 371,4

69-52-3

Definición - Ampicilina Sódica es la Sal mono-sódica del ácido [2S-[2 α ,5 α ,6 β (S*)]]-6-[(aminofenilacetil)amino]-3,3-dimetil-7-oxo-4-tia-1-azabicyclo[3.2.0]heptano-2-carboxílico. Debe contener no menos de 91,0 por ciento y no más de 100,5 por ciento de ampicilina (C₁₆H₁₉N₃O₄S), calculado sobre la sustancia anhidra y debe cumplir con las siguientes especificaciones.

Caracteres generales - Polvo cristalino blanco o casi blanco. Inodoro e higroscópico. Muy soluble en agua, en soluciones de glucosa y en solución isotónica de cloruro de sodio.

Presenta polimorfismo.

Sustancias de referencia - Ampicilina SR-FA.
Ampicilina Sódica SR-FA.

CONSERVACIÓN

En envases de cierre perfecto.

ENSAYOS

Identificación

A - Absorción infrarroja <460>. *En suspensión*.

B - Debe responder a los ensayos para *Sodio* <410>.

Determinación de la rotación óptica <170>

Rotación específica: Entre +280 ° y +305 °.

Solución muestra: Disolver 62,5 mg de Ampicilina en agua y diluir a 25 ml con el mismo solvente.

Determinación del pH <250>

Entre 8,0 y 10,0, determinado sobre una solución de aproximadamente 10,0 mg por ml.

Cristalinidad

Colocar partículas de Ampicilina Sódica en aceite mineral, sobre un portaobjetos. Examinar la mezcla empleando un microscopio óptico con luz polarizada: las partículas deben presentar birrefringencia y posiciones de extinción cuando se gira la platina del microscopio.

Determinación de agua <120>

Titulación volumétrica directa. No más de 2,0 %.

Límite de dimetilanilina <570>

Debe cumplir con los requisitos del ensayo. Preparar la *Solución del estándar interno*, la *Solución estándar* y la *Solución muestra* del siguiente modo:

Solución del estándar interno - Disolver 75 mg de *N,N*-dietilanilina en 25 ml de ácido clorhídrico 1 N y diluir con agua para obtener una solución de aproximadamente 30 μ g por ml.

Solución estándar - Pesar exactamente alrededor de 50,0 mg de *N,N*-dimetilanilina, transferir a un matraz aforado de 50 ml, agregar 25 ml de ácido clorhídrico 1 N, agitar por rotación para disolver, completar a volumen con agua y mezclar. Transferir 2,0 ml de esta solución a un matraz aforado de 100 ml, completar a volumen con agua y mezclar. Transferir 1,0 ml de esta solución a un tubo de centrifuga, agregar 1,0 ml de hidróxido de sodio 1,25 N, 1,0 ml de *Solución del estándar interno* y 1,0 ml de ciclohexano, agitar vigorosamente durante 1 minuto y centrifugar. Emplear el líquido sobrenadante transparente.

Solución muestra - Pesar exactamente alrededor de 1,0 g de Ampicilina Sódica, transferir a un tubo de centrifuga, agregar 2 ml de hidróxido de sodio 1,25 N, agitar por rotación hasta disolver, agregar 1,0 ml de *Solución del estándar interno* y 1,0 ml de ciclohexano, agitar vigorosamente durante 1 minuto y centrifugar. Emplear el líquido sobrenadante transparente.

Límite de cloruro de metileno

Sistema cromatográfico - Emplear un equipo para cromatografía de gases con un detector de ionización a la llama y una columna de vidrio de 1,5 m \times 4 mm con fase estacionaria constituida por tierra de diatomeas para cromatografía de gases impregnada con un 10 % p/p de polietilenglicol 1.000. Mantener la columna, el inyector y el detector aproximadamente a 60, 100 y 150 °C, respectivamente. Emplear nitrógeno como gas transportador con un caudal de aproximadamente 40 ml por minuto.

Solución del estándar interno - Disolver 1,0 ml de cloruro de etileno en agua y diluir a 500 ml con el mismo solvente.

Solución estándar - Disolver 1,0 ml de cloruro de metileno en agua y diluir a 500 ml con el mismo solvente. A 1 ml de esta solución, agregar 1,0 ml de *Solución del estándar interno* y diluir a 10 ml con el mismo solvente.

Solución muestra - Pesar exactamente alrededor de 1,0 g de Ampicilina Sódica, disolver en agua,

agregar 1,0 ml de *Solución del estándar interno* y diluir a 10 ml con el mismo solvente.

Procedimiento - Inyectar por separado en el cromatógrafo volúmenes iguales (aproximadamente 1 µl) de la *Solución estándar* y la *Solución muestra*, registrar los cromatogramas y medir las respuestas de todos los picos. Calcular el porcentaje de cloruro de metileno considerando que su densidad a 20 °C es 1,325 g por ml. El límite es 0,2 % p/p.

Ensayo de endotoxinas bacterianas <330>

Cuando en el rótulo se indique que Ampicilina Sódica es estéril, no debe contener más de 0,15 Unidades de Endotoxinas por mg de Ampicilina.

Ensayos de esterilidad <370>

Cuando en el rótulo se indique que Ampicilina Sódica es estéril, debe cumplir con los requisitos.

VALORACIÓN

Sistema cromatográfico, Fase móvil, Diluyente, Solución estándar, Solución de resolución y Aptitud del sistema - Proceder según se indica en *Valoración en Ampicilina*.

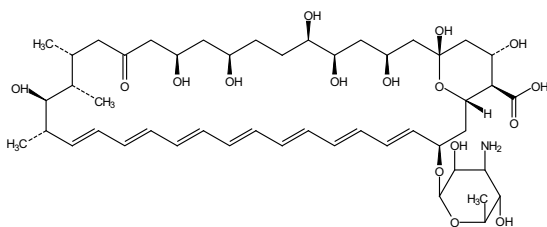
Preparación muestra - [NOTA: la Ampicilina Sódica es higroscópica. Reducir al mínimo su exposición a la atmósfera y pesar rápidamente]. Transferir una cantidad exactamente pesada de Ampicilina Sódica, equivalente a 100 mg de ampicilina anhidra, a un matraz aforado de 100 ml, disolver en *Diluyente*, completar a volumen con *Diluyente* y mezclar. Emplear esta solución inmediatamente después de preparada.

Procedimiento - Proceder según se indica en *Procedimiento para Valoración de Ampicilina*. Calcular la cantidad de ampicilina (C₁₆H₁₉N₃O₄S) en la porción de Ampicilina Sódica en ensayo.

ROTULADO

Cuando la Ampicilina Sódica esté destinada para la preparación de formas farmacéuticas inyectables, indicar en el rótulo que es estéril.

ANFOTERICINA B



C₄₇H₇₃NO₁₇

PM: 924,1

1397-89-3

Sinonimia - Anfotericina B

Definición - Anfotericina B es el Ácido [1*R*-(1*R**,3*S**,5*R**,6*R**,9*R**,11*R**,15*S**,16*R**,17*R**,18*S**,19*E*,21*E*,23*E*,25*E*,27*E*,29*E*,31*E*,33*R**,35*S**,36*R**,37*S**)]-33-[(3-amino-3,6-dideoxi-β-*D*-manopiranosil)oxi]-1,3,5,6,9,11,17,37-octahidroxi-15,16,18-trimetil-13-oxo-14,39-dioxabicyclo[33.3.1] nonatriaconta-19,21,23,25,27,29,31-heptaeno-36-carboxílico. Debe tener una potencia de no menos de 750 µg de C₄₇H₇₃NO₁₇ por mg, calculada sobre la sustancia seca y debe cumplir con las siguientes especificaciones.

Caracteres generales - Polvo amarillo a anaranjado; inodoro o prácticamente inodoro. Soluble en dimetilformamida, dimetilsulfóxido; poco soluble en metanol; insoluble en agua, alcohol absoluto, éter, tolueno y propilenglicol.

Sustancias de referencia - Anfotericina B SR-FA. Nistatina SR-FA.

CONSERVACIÓN

En envases inactivos de cierre perfecto, en un sitio frío.

ENSAYOS

Identificación

Absorción ultravioleta <470>

Intervalo espectral 1: 240 a 320 nm.

Solución 1: Preparar según se indica para *Solución muestra* en *Límite de anfotericina A*.

El espectro de absorción ultravioleta de la *Solución 1* debe presentar máximos a las mismas longitudes de onda que el de la *Solución estándar de Anfotericina B* empleada en *Límite de anfotericina A*, excepto una banda extra que puede aparecer aproximadamente a 304 nm en el espectro de esta solución.

Intervalo espectral 2: 320 a 400 nm.

Solución 2: Preparar según se indica para *Solución muestra* en *Límite de anfotericina A* y diluir con 9 volúmenes de metanol.

El espectro de absorción ultravioleta de la *Solución 2* debe presentar máximos a las mismas longi-

tudes de onda que el de la *Solución estándar de Anfotericina B* empleada en *Límite de anfotericina A*.

Pérdida por secado <680>

Pesar exactamente alrededor 100 mg de Anfotericina B, secar al vacío en un pesafiltro provisto de una tapa con perforación capilar, a una presión no mayor de 5 mm Hg, a 60 °C durante 3 horas: no debe perder más de 5,0 % de su peso.

Determinación del residuo de ignición <270>

No más de 0,5 %; el residuo carbonizado se debe humedecer con 2 ml de ácido nítrico y 5 gotas de ácido sulfúrico. [NOTA: la Anfotericina B destinada a la preparación de cremas dermatológicas, lociones, ungüentos, suspensiones orales y cápsulas, debe proporcionar un residuo no mayor de 3,0 %].

Límite de anfotericina A

Solución estándar de nistatina - Pesar exactamente alrededor de 20 mg de Nistatina SR-FA, transferir a un matraz aforado de 200 ml. Disolver en 40,0 ml de dimetilsulfóxido, completar a volumen con metanol y mezclar. Transferir 4,0 ml de esta solución a un matraz aforado de 50 ml, completar a volumen con metanol y mezclar.

Solución estándar de Anfotericina B - Pesar exactamente alrededor de 50 mg de Anfotericina B SR-FA y transferir a un matraz aforado de 50 ml. Disolver en 10,0 ml de dimetilsulfóxido, completar a volumen con metanol y mezclar. Transferir 4,0 ml de esta solución a un matraz aforado de 50 ml, completar a volumen con metanol y mezclar. [NOTA: preparar esta solución en el día de su uso].

Solución muestra - Pesar exactamente alrededor de 50 mg de Anfotericina B y transferir a un matraz aforado de 50 ml. Disolver en 10,0 ml de dimetilsulfóxido, completar a volumen con metanol y mezclar. Transferir 4,0 ml de esta solución a un matraz aforado de 50 ml, completar a volumen con metanol y mezclar.

Procedimiento - Determinar concomitantemente las absorbancias de la *Solución estándar de nistatina*, la *Solución estándar de Anfotericina B* y la *Solución muestra* en celdas de 1 cm, a 304 y 282 nm, con un espectrofotómetro apropiado, empleando una solución 1 en 62,5 de dimetilsulfóxido en metanol como blanco. Calcular el porcentaje de anfotericina A en ensayo, por la fórmula siguiente:

$$\frac{25 P_N [(A_{B282} \times A_{M304}) - (A_{B304} \times A_{M282})]}{[(A_{B282} \times A_{N304}) - (A_{B304} \times A_{N282})] P_M}$$

en la cual P_N es el peso en mg de Nistatina SR-FA empleada para preparar la *Solución estándar de nistatina*, A_{B282} y A_{B304} son las absorbancias de la

Solución estándar de Anfotericina B a 282 y 304 nm, respectivamente, A_{N282} y A_{N304} son las absorbancias de la *Solución estándar de nistatina* a 282 y 304 nm, respectivamente, A_{M282} y A_{M304} son las absorbancias de la *Solución muestra* a 282 y 304 nm, respectivamente y P_M es el peso en mg de Anfotericina B empleado para preparar la *Solución muestra*. No debe contener más de 5 %, calculado sobre la sustancia seca. [NOTA: cuando en el rótulo se indique que Anfotericina B está destinada a la preparación de cremas dermatológicas, lociones, ungüentos, suspensiones orales o cápsulas, no debe contener más de 15 % de anfotericina A, calculado sobre la sustancia seca].

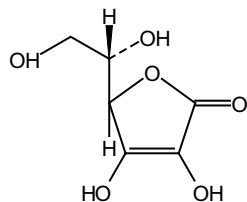
VALORACIÓN

Proceder según se indica para *Anfotericina B* en <770>. *Valoración microbiológica de antibióticos*.

ROTULADO

Indicar en el rótulo si Anfotericina B está destinada para las preparaciones dermatológicas u orales o preparaciones parenterales.

ASCÓRBICO, ÁCIDO



C₆H₈O₆

PM: 176,1

50-81-7

Sinonimia: Vitamina C.

Definición - Ácido Ascórbico es Ácido L-ascórbico. Debe contener no menos de 99,0 por ciento y no más de 100,5 por ciento de C₆H₈O₆ y debe cumplir con las siguientes especificaciones.

Caracteres generales - Polvo cristalino blanco o casi blanco o cristales incoloros, que se colorean por exposición al aire y a la humedad. En solución se oxida rápidamente. Fácilmente soluble en agua; moderadamente soluble en alcohol; insoluble en éter y cloroformo. Funde aproximadamente a 190 °C, con descomposición.

Sustancia de referencia - Ácido Ascórbico SR-FA.

CONSERVACIÓN

En envases inactínicos de cierre perfecto.

ENSAYOS

Identificación

A - Absorción infrarroja <460>. *En fase sólida.*

B - Una solución de Ácido Ascórbico 1 en 50 reduce el tartrato cúprico alcalino (SR) lentamente a temperatura ambiente y rápidamente con calentamiento.

Determinación de la rotación óptica <170>

Rotación específica: Entre +20,5° y +21,5°
[NOTA: la medición debe realizarse de inmediato luego de preparada la solución.]

Solución muestra: 100 mg por ml, en agua.

Determinación del residuo de ignición <270>

No más de 0,1 %.

Límites de metales pesados <590>

Disolver 1,0 g de Ácido Ascórbico en 25 ml de agua: no más de 0,002 %.

Impurezas orgánicas volátiles <520>

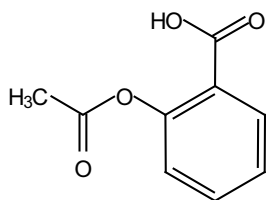
Método II.

VALORACIÓN

Pesar exactamente alrededor de 400 mg de Ácido

Ascórbico y disolver en una mezcla de 100 ml de agua y 25 ml de ácido sulfúrico 2 N. Agregar 3 ml de almidón (SR) y titular inmediatamente con iodo 0,1 N (SV). Realizar una determinación con un blanco y hacer las correcciones necesarias (ver 780. *Volúmetría*). Cada ml de iodo 0,1 N equivale a 8,81 mg de C₆H₈O₆.

ASPIRINA



$C_9H_8O_4$

PM: 180,2

50-78-2

Sinonimia - Ácido Acetil Salicílico.

Definición - Aspirina es Ácido 2-(acetiloxi)benzoico. Debe contener no menos de 99,5 por ciento y no más de 100,5 por ciento de $C_9H_8O_4$, calculado sobre la sustancia seca y debe cumplir con las siguientes especificaciones.

Caracteres generales - Cristales blancos, comúnmente tabulares o agujas, o polvo cristalino blanco. Inodoro o de olor suave. Estable al aire seco, en aire húmedo se hidroliza gradualmente en ácido salicílico y acético. Fácilmente soluble en alcohol; soluble en cloroformo y éter; moderadamente soluble en éter absoluto; poco soluble en agua.

Sustancia de referencia - Aspirina SR-FA.

CONSERVACIÓN

En envases de cierre perfecto.

ENSAYOS

Identificación

A - Absorción infrarroja <460>. *En fase sólida.*

B - Calentar una porción de Aspirina con agua durante varios minutos, enfriar y agregar 1 ó 2 gotas de cloruro férrico (SR): se debe producir color rojo-violáceo.

Pérdida por secado <680>

Secar sobre gel de sílice durante 5 horas: no debe perder más de 0,5 % de su peso.

Ensayo de sustancias fácilmente carbonizables <350>

Disolver 500 mg de Aspirina en 5 ml de ácido sulfúrico (SR): el color de la solución no debe ser más intenso que el de la *Solución de comparación Q*.

Determinación del residuo de ignición <270>

No más de 0,05 %.

Sustancias insolubles en carbonato de sodio

Una solución de 500 mg de Aspirina en 10 ml de carbonato de sodio (SR) caliente debe ser transparente.

Límite de cloruro y sulfato <560>

Cloruro - Calentar a ebullición 1,5 g de Aspirina con 75 ml de agua durante 5 minutos. Enfriar, agregar agua suficiente para restaurar el volumen original y filtrar. Una porción de 25 ml del filtrado no debe contener más cloruro que el que corresponde a 0,10 ml de ácido clorhídrico 0,020 N (0,014 %).

Límite de metales pesados <590>

Disolver 2,0 g de Aspirina en 25 ml de acetona y agregar 1 ml de agua. Agregar 1,2 ml de tioacetamida-glicerina básica (SR) y 2 ml de *Solución reguladora de acetato pH 3,5* y dejar en reposo durante 5 minutos: el color producido no debe ser más oscuro que el de un control preparado con 25 ml de acetona y 2 ml de *Solución estándar de plomo (10 ppm)* tratado de la misma manera (0,001 %).

Límite de Sulfato

Disolver 6,0 g de Aspirina en 37 ml de acetona y agregar 3 ml de agua. Titular potenciométricamente con perclorato de plomo 0,02 M, preparado mediante la disolución de 9,20 g de perclorato de plomo en agua hasta obtener 1 litro, empleando un medidor de pH capaz de tener una reproducibilidad mínima de $\pm 0,1$ mV (ver 250. *Determinación del pH*). Emplear un sistema de electrodos formado por un electrodo específico para plomo y un electrodo de referencia de plata-cloruro de plata con manga de vidrio que contenga una cantidad suficiente de una solución de perclorato de tetraetilamonio en ácido acético glacial (1 en 44) (ver 780. *Volumetría*). No deben consumirse más de 1,25 ml de perclorato de plomo 0,02 M (0,04 %) [NOTA: luego de usar, enjuagar con agua el electrodo específico para plomo, vaciar el electrodo de referencia, enjuagar con agua, luego con metanol y dejar secar.]

Límite de ácido salicílico libre

Preparar 25 ml de una solución al 10 % de Aspirina en alcohol. Tomar dos tubos de Nessler, y a cada uno agregar 48 ml de agua y 1 ml de una solución diluida de sulfato férrico amónico recientemente preparada mediante el agregado de 1 ml de ácido clorhídrico 1 N a 2 ml de sulfato férrico amónico (SR) y diluida con agua a 100 ml. Transferir a un tubo 1 ml de una solución estándar de *Ácido Salicílico* en agua de aproximadamente 0,10 mg de *Ácido Salicílico* por ml. Transferir al segundo tubo 1 ml de la solución de Aspirina al 10 %. Mezclar el contenido de cada tubo: luego de 30 segundos el color en el segundo tubo no debe ser más intenso que el que presenta el primer tubo que contiene *Ácido Salicílico* (0,1 %).

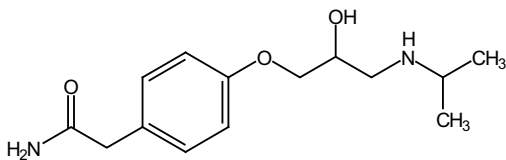
Impurezas orgánicas volátiles <520>

Metodo II.

VALORACIÓN

Pesar exactamente alrededor de 1,5 g de Aspirina, transferir a un erlenmeyer, agregar 50,0 ml de hidróxido de sodio 0,5 N (SV) y calentar a ebullición suavemente la mezcla durante 10 minutos. Agregar fenolftaleína (SR) y titular el hidróxido de sodio en exceso con ácido sulfúrico 0,5 N (SV). Realizar una determinación con un blanco y hacer las correcciones necesarias (ver *Titulaciones residuales* en 780. *Volumetría*). Cada ml de hidróxido de sodio 0,5 N equivale a 45,04 mg de $C_9H_8O_4$.

ATENOLOL



$C_{14}H_{22}N_2O_3$ PM: 266,3 29122-68-7

Definición - Atenolol es 2-[p-[2-Hidroxi-3-(isopropilamino)propoxi]fenil]acetamida. Debe contener no menos de 98,0 por ciento y no más de 102,0 por ciento de $C_{14}H_{22}N_2O_3$, calculado sobre la sustancia seca y debe cumplir con las siguientes especificaciones.

Caracteres generales - Polvo blanco o casi blanco. Soluble en etanol; moderadamente soluble en agua; poco soluble en cloruro de metileno; prácticamente insoluble en éter.

Sustancia de referencia - Atenolol SR-FA.

CONSERVACIÓN

En envases bien cerrados.

ENSAYOS

Identificación

A - Absorción infrarroja <460>. *En fase sólida.*

B - Absorción ultravioleta <470>

Solvente: metanol.

Concentración: 50 μ g por ml.

Determinación del punto de fusión <260>

Método I. Entre 152,0 y 156,5 °C.

Pérdida por secado <680>

Secar a 105 °C hasta peso constante: no debe perder más de 0,5 % de su peso.

Determinación del residuo de ignición <270>

No más de 0,2 %.

Límite de cloruro y sulfato <560>

Cloruro - Una porción de 1,0 g de Atenolol disuelta en 100 ml de ácido nítrico 0,15 N y tratada con 1 ml de nitrato de plata (SR) no debe presentar más turbidez que 1,4 ml de ácido clorhídrico 0,020 N en 100 ml de ácido nítrico 0,15 N (0,1 %).

Pureza cromatográfica

Sistema cromatográfico - Emplear un equipo para cromatografía de líquidos con un detector ultravioleta ajustado a 226 nm y una columna de 30 cm \times 3,9 mm con fase estacionaria constituida por octadecilsilano químicamente unido a partículas porosas de sílice de 3 a 10 μ m de diámetro. El

caudal debe ser aproximadamente 0,6 ml por minuto.

Fase Móvil - Disolver 1,1 g de 1-heptanosulfonato de sodio y 0,71 g de fosfato dibásico de sodio anhidro en 700 ml de agua. Agregar 2 ml de dibutilamina y ajustar a pH 3,0 con ácido fosfórico 0,8 M. Agregar 300 ml de metanol y mezclar. Filtrar y desgasificar. Hacer los ajustes necesarios (ver *Aptitud del sistema* en 100. *Cromatografía*).

Solución muestra - Transferir 10 mg de Atenolol a un matraz aforado de 100 ml, disolver, completar a volumen con *Fase móvil* y mezclar.

Solución muestra diluida - Transferir 0,50 ml de la *Solución muestra* a un matraz aforado de 100 ml, completar a volumen con *Fase móvil* y mezclar.

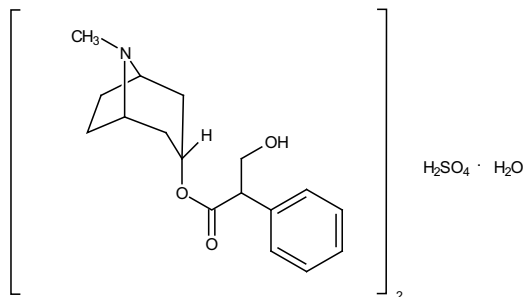
Aptitud del sistema (ver 100. *Cromatografía*) - Cromatografiar la *Solución muestra diluida* y registrar las respuestas de los picos según se indica en *Procedimiento*: la eficiencia de la columna no debe ser menor de 5.000 platos teóricos; el factor de asimetría no debe ser mayor de 2,0; la desviación estándar relativa para inyecciones repetidas no debe ser mayor de 2,0 %.

Procedimiento - Inyectar por separado en el cromatógrafo volúmenes iguales (aproximadamente 50 μ l) de la *Solución muestra* y la *Solución muestra diluida*, registrar los cromatogramas y medir las respuestas de todos los picos. [NOTA: cromatografiar la *Solución muestra* durante 6 veces el tiempo de retención del pico de atenolol]. Calcular el porcentaje de cada impureza en la porción de Atenolol en ensayo. No debe contener más de 0,25 % de cualquier impureza individual y la suma de todas las impurezas no debe ser mayor de 0,5 %.

VALORACIÓN

Pesar exactamente alrededor de 200 mg de Atenolol, disolver en 80 ml de ácido acético glacial y titular con ácido perclórico 0,1 N (SV), determinando el punto final potenciométricamente. Realizar una determinación con un blanco y hacer las correcciones necesarias (ver 780. *Volumetría*). Cada ml de ácido perclórico 0,1 N equivale a 26,63 mg de $C_{14}H_{22}N_2O_3$.

ATROPINA, SULFATO DE



$(\text{C}_{17}\text{H}_{23}\text{NO}_3)_2 \cdot \text{H}_2\text{SO}_4 \cdot \text{H}_2\text{O}$ PM: 694,9 5908-99-6

Anhidro PM: 676,8 55-48-1

Definición - Sulfato de Atropina es Sulfato de $1\alpha\text{H}$, $5\alpha\text{H}$ -tropan-3 α -ol (\pm)-tropató (éster), monohidrato. Debe contener no menos de 99,0 por ciento y no más de 101,0 por ciento de $(\text{C}_{17}\text{H}_{23}\text{NO}_3)_2 \cdot \text{H}_2\text{SO}_4$, calculado sobre la sustancia anhidra y debe cumplir con las siguientes especificaciones.

Caracteres generales - Polvo cristalino blanco o cristales incoloros. Inodoro, eflorescente al aire seco. Sensible a la luz. Muy soluble en agua; fácilmente soluble en alcohol y glicerina; insoluble en éter.

Sustancia de referencia - Sulfato de Atropina SR-FA.

CONSERVACIÓN

En envases de cierre perfecto.

ENSAYOS

Identificación

A - Absorción infrarroja <460>. *En fase sólida.*

B - Una solución de Sulfato de Atropina 1 en 20 debe responder a los ensayos para *Sulfato* <410>.

Determinación del punto de fusión <260>

Método I. No debe ser menor a 187°C , determinado luego de secar a 120°C durante 4 horas. [NOTA: el Sulfato de Atropina anhidro es higroscópico, realizar la determinación inmediatamente luego de secar].

Determinación de la rotación óptica <170>

Rotación angular: la rotación observada, en grados, multiplicada por 200 y dividida por la longitud en mm del tubo empleado, se debe encontrar entre $-0,60^\circ$ y $+0,05^\circ$ (límite de hiosciamina).

Solución muestra: 1,0 g en 20 ml de agua.

Acidez

Disolver 1,0 g de Sulfato de Atropina en 20 ml de agua, agregar 1 gota de rojo de metilo (SR) y titular con hidróxido de sodio 0,020 N: no debe consumirse más de 0,30 ml para cambiar al amarillo.

Determinación de agua <120>

Titulación volumétrica directa. No más de 4,0 %.

Determinación del residuo de ignición <270>

No más de 0,2 %.

Impurezas orgánicas volátiles <520>

Método I.

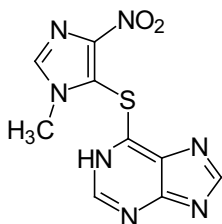
Otros alcaloides

Disolver 150 mg de Sulfato de Atropina en 10 ml de agua. A 5 ml de esta solución, agregar unas pocas gotas de cloruro platínico (SR): no se debe formar precipitado. A los 5 ml restantes, agregar 2 ml de hidróxido de amonio 6 N y agitar vigorosamente: puede desarrollar una leve opalescencia pero no se debe producir turbidez.

VALORACIÓN

Pesar exactamente alrededor de 500 mg de Sulfato de Atropina, disolver en 50 ml de ácido acético glacial y titular con ácido perclórico 0,1 N (SV), determinando el punto final potenciométricamente (ver 780. *Volumetría*). Realizar una determinación con un blanco y hacer las correcciones necesarias. Cada ml de ácido perclórico 0,1 N equivale a 67,68 mg de $(\text{C}_{17}\text{H}_{23}\text{NO}_3)_2 \cdot \text{H}_2\text{SO}_4$.

AZATIOPRINA



$C_9H_7N_7O_2S$

PM: 277,3

446-86-6

Definición - Azatioprina es 6-[(1-Metil-4-nitro-1H-imidazol-5-il)tio]-1H-purina. Debe contener no menos de 98,0 por ciento y no más de 101,0 por ciento de $C_9H_7N_7O_2S$, calculado sobre la sustancia seca y debe cumplir con las siguientes especificaciones.

Caracteres generales - Polvo amarillo pálido, inodoro. Soluble en soluciones diluidas de hidróxidos alcalinos; moderadamente soluble en ácidos minerales diluidos; muy poco soluble en cloroformo y alcohol; prácticamente insoluble en agua.

Sustancia de referencia - Azatioprina SR-FA.

CONSERVACIÓN

En envases inactínicos de cierre perfecto

ENSAYOS

Identificación

A - Absorción infrarroja <460>. *En fase sólida.*

B - Examinar los cromatogramas obtenidos en *Límite de mercaptopurina*. El valor de R_f de la mancha principal en el cromatograma obtenido a partir de la *Solución muestra* se debe corresponder con el obtenido con la *Solución estándar A*.

Acidez o alcalinidad

Agitar 2,0 g de Azatioprina con 100 ml de agua durante 15 minutos y filtrar: 20,0 ml del filtrado deben consumir para su neutralización no más de 0,10 ml de ácido clorhídrico 0,020 N o no más de 0,10 ml de hidróxido de sodio 0,020 N, empleando rojo de metilo (SR) como indicador.

Pérdida por secado <680>

Secar al vacío a 105 °C durante 5 horas: no debe perder más de 1,0 % de su peso.

Determinación del residuo de ignición <270>

No más de 0,1 %.

Límite de mercaptopurina

Fase estacionaria - Emplear una placa para cromatografía en placa delgada (ver 100. *Cromatografía*) recubierta con una capa de

celulosa microcristalina para cromatografía, de 0,25 mm de espesor.

Fase móvil - Alcohol butílico, previamente saturado con hidróxido de amonio 6 N.

Solución estándar A - Preparar una solución de Azatioprina SR-FA en hidróxido de amonio 6 N de aproximadamente 20 mg por ml.

Solución estándar B - Preparar una solución de mercaptopurina en hidróxido de amonio 6 N de aproximadamente 200 µg por ml.

Solución muestra - Preparar una solución de Azatioprina en hidróxido de amonio 6 N de aproximadamente 20 mg por ml.

Procedimiento - Aplicar por separado sobre la placa 5 µl de las *Soluciones estándar A* y *B* y 5 µl de la *Solución muestra*. Dejar secar las aplicaciones y desarrollar los cromatogramas hasta que el frente del solvente haya recorrido aproximadamente tres cuartas partes de la longitud de la placa. Retirar la placa de la cámara, marcar el frente del solvente y secar al aire. Examinar bajo luz ultravioleta a 254 y 366 nm: ninguna mancha secundaria en el cromatograma obtenido a partir de la *Solución muestra* debe ser más intensa que la obtenida con la *Solución estándar B* (1,0 %).

Impurezas orgánicas volátiles <520>

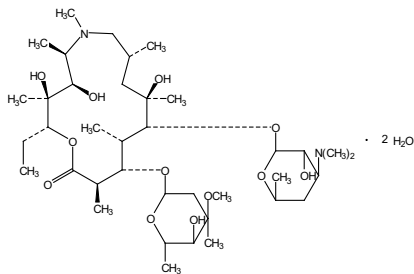
Método II.

Solvente: dimetilsulfóxido.

VALORACIÓN

Pesar exactamente alrededor de 250 mg de Azatioprina, disolver en 25 ml de dimetilformamida y titular con hidróxido de tetrabutilamonio 0,1 N (SV) determinando el punto final potenciométricamente. Realizar una determinación con un blanco y hacer las correcciones necesarias (ver 780. *Volumetría*). Cada ml de hidróxido de tetrabutilamonio 0,1 N equivale a 27,73 mg de $C_9H_7N_7O_2S$.

AZITROMICINA



$C_{38}H_{72}N_2O_{12} \cdot 2H_2O$ PM: 785,0 11772-70-0

Anhidro PM: 749,0 83905-01-5

Definición - Azitromicina es [2*R*-(2*R**, 3*S**, 4*R**, 5*R**, 8*R**, 10*R**, 11*R**, 12*S**, 13*S**, 14*R**)]-13-[(2,6-Dideoxi-3-*C*-metil-3-*O*-metil- α -*L*-ribohexopiranosil)oxi]-2-etil-3,4,10-trihidroxi-3,5,6,8,10,12,14-heptametil-11-[[3,4,6-trideoxi-3-(dimetilamino)- β -*D*-xilo-hexopiranosil]oxi]-1-oxa -6-azaclopentadecan-15-ona. Debe contener el equivalente a no menos de 94,5 por ciento y no más de 103 por ciento de $C_{38}H_{72}N_2O_{12}$, calculado sobre la sustancia anhidra y debe cumplir con las siguientes especificaciones.

Caracteres generales - Polvo cristalino blanco.

Sustancia de referencia - Azitromicina Dihidrato SR-FA.

CONSERVACIÓN

En envases de cierre perfecto.

ENSAYOS

Identificación

A - Absorción infrarroja <460>. *En fase sólida.*

B - Examinar los cromatogramas obtenidos en *Valoración*. El tiempo de retención del pico principal en el cromatograma obtenido a partir de la *Preparación muestra* se debe corresponder con el obtenido en la *Preparación estándar*.

Determinación de la rotación óptica <170>

Rotación específica: Entre -45° y -49° , determinada a $20^\circ C$.

Solución muestra: 20 mg por ml, en alcohol absoluto.

Cristalinidad

Colocar partículas de Azitromicina en aceite mineral, sobre un portaobjetos de vidrio. Examinar la mezcla empleando un microscopio óptico con luz polarizada: las partículas deben presentar birrefrin-

gencia y posiciones de extinción cuando se gira la platina del microscopio

Determinación del pH <250>

Entre 9,0 y 11,0.

Solución muestra: preparar una solución de Azitromicina en metanol de aproximadamente 4 mg por ml. Diluir un volumen de esta solución con un volumen igual de agua para obtener una solución de aproximadamente 2 mg de Azitromicina por ml.

Determinación de agua <120>

Titulación volumétrica directa. Entre 4,0 y 5,0 %.

Determinación del residuo de ignición <270>

No más de 0,3 %; humedecer el residuo carbonizado con 2 ml de ácido nítrico y 5 gotas de ácido sulfúrico.

Límite de metales pesados <590>

Método II. No más de 0,0025 %.

VALORACIÓN

Sistema cromatográfico - Emplear un equipo para cromatografía de líquidos con un detector ultravioleta ajustado a 210 nm y una columna de 25 cm \times 4,6 mm con fase estacionaria constituida por grupos nitrilo químicamente unidos a partículas de sílice porosas de 3 a 10 μm de diámetro. El caudal debe ser aproximadamente 0,5 ml por minuto.

Fase móvil - Pesar 2,6 g de fosfato monobásico de potasio y disolver en 300 ml de agua. Ajustar a pH 7,5 con hidróxido de sodio o ácido fosfórico. Agregar con agitación constante 600 ml de metanol y por último 100 ml de acetonitrilo [NOTA: es importante respetar el orden de agregado de los componentes]. Mezclar. Filtrar y desgasificar. Hacer los ajustes necesarios (ver *Aptitud del sistema en 100. Cromatografía*).

Preparación estándar - Pesar exactamente alrededor de 30 mg de Azitromicina Dihidrato SR-FA y transferir a un matraz aforado de 50 ml. Disolver en *Fase móvil*, completar a volumen con *Fase móvil* y mezclar.

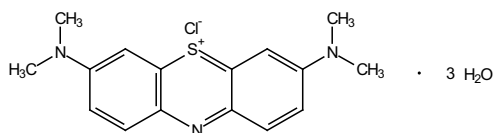
Preparación muestra - Pesar exactamente alrededor de 30 mg de Azitromicina y transferir a un matraz aforado de 50 ml. Disolver en *Fase móvil*, completar a volumen con *Fase móvil* y mezclar.

Aptitud del sistema (ver 100. *Cromatografía*) - Cromatografiar la *Preparación estándar* y registrar las respuestas de los picos según se indica en *Procedimiento*: el tiempo de retención para el pico de azitromicina debe ser aproximadamente 12 minu-

tos; la desviación estándar relativa para inyecciones repetidas no debe ser mayor de 2,0 %.

Procedimiento - Inyectar por separado en el cromatógrafo volúmenes iguales (aproximadamente 20 µl) de la *Preparación estándar* y la *Preparación muestra*, registrar los cromatogramas y medir las respuestas de los picos principales. Calcular la cantidad de $C_{38}H_{72}N_2O_{12}$ en la porción de Azitromicina en ensayo.

AZUL DE METILENO



$C_{16}H_{18}ClN_3S \cdot 3H_2O$ PM: 373,9 7220-79-3

Anhidro PM: 319,9 61-73-4

Sinonimias - Cloruro de Metiltioninio. Azul básico 9 trihidrato C.I.

Definición - Azul de Metileno es Cloruro de 3,7-bis(dimetilamino)fenotiazin-5-ium. Debe contener no menos de 98,0 por ciento y no más de 103,0 por ciento de $C_{16}H_{18}ClN_3S$, calculado sobre la sustancia seca y debe cumplir con las siguientes especificaciones.

Caracteres generales - Cristales o polvo cristalino de color verde oscuro, con brillo bronceado. Estable al aire. Soluble en agua y cloroformo; moderadamente soluble en alcohol. Sus soluciones en agua o en alcohol son de color azul profundo.

Sustancia de referencia - Azul de Metileno SR-FA.

CONSERVACIÓN

En envases bien cerrados.

ENSAYOS

Identificación

A - Absorción infrarroja <460>. *En fase sólida.*

B - Disolver 10 mg de Azul de Metileno en 100 ml de agua. Calentar 10 ml de esta solución con 1 ml de ácido acético y 0,1 g de polvo de cinc; la solución debe decolorarse. Filtrar y exponer al aire: la solución debe colorearse nuevamente.

Pérdida por secado <680>

Secar a 75 °C, a una presión no mayor de 5 mm Hg durante 4 horas: debe perder entre 8,0 y 18,0 % de su peso.

Determinación del residuo de ignición <270>

No más de 1,2 %.

Límite de arsénico <540>

Método I. Preparar la *Solución muestra* mezclando 0,375 g con 10 ml de agua en el matraz generador de arsina. Agregar 15 ml de ácido nítrico y 5 ml de ácido perclórico, mezclar y calentar con cuidado hasta la producción de abundantes vapores de ácido perclórico. Enfriar, lavar las paredes del matraz con agua y nuevamente calentar hasta la

producción de abundantes vapores. Enfriar nuevamente, lavar las paredes del matraz y calentar hasta la producción de vapores. Enfriar, diluir con agua a 52 ml y agregar 3 ml de ácido clorhídrico: la solución resultante debe cumplir con el ensayo, excepto que debe omitirse el agregado de 20 ml de ácido sulfúrico 7 N especificado en *Procedimiento*. El límite es 8 ppm.

Cobre y cinc

Calcinar 1,0 g de Azul de Metileno a la menor temperatura posible en un crisol de porcelana hasta que todo el carbono se oxide. Enfriar el residuo, agregar 15 ml de ácido nítrico 2 N y calentar a ebullición durante 5 minutos. Enfriar, filtrar la solución enfriada y lavar el residuo con 10 ml de agua. Al filtrado y lavado combinados agregar un exceso de hidróxido de amonio 6 N, filtrar y transferir a un matraz aforado de 50 ml. Lavar el precipitado con porciones pequeñas de agua, agregar los lavados al filtrado, completar a volumen con agua y mezclar. A 25 ml de esta solución, agregar 10 ml de sulfuro de hidrógeno (SR): no se debe producir turbidez dentro de los 5 minutos (ausencia de cinc). Cualquier color oscuro producido no debe ser mayor que el de un control preparado calentando a ebullición una cantidad de sulfato cúprico, equivalente a 200 µg de cobre, con 15 ml de ácido nítrico 2 N durante 5 minutos y tratando esta solución según se indicó anteriormente, comenzando donde dice: “*Enfriar, filtrar la solución enfriada...*” (0,02 % de cobre).

Pureza cromatográfica

Fase estacionaria - Emplear una placa para cromatografía en capa delgada (ver 100. *Cromatografía*) recubierta con gel de sílice octadecilsilanzado para cromatografía, de 0,25 mm de espesor.

Fase móvil - Emplear la fase superior de una mezcla de agua, *n*-butanol y ácido acético glacial (10:8:2).

Solución estándar - Disolver una cantidad exactamente pesada de Azul de Metileno SR-FA en metanol para obtener una solución de aproximadamente 100 µg por ml.

Solución estándar diluida - Diluir una porción de *Solución estándar* cuantitativamente con metanol para obtener una solución de aproximadamente 10 µg por ml.

Solución muestra - Disolver una cantidad exactamente pesada de Azul de Metileno en metanol para obtener una solución de aproximadamente 1,0 mg por ml.

Procedimiento - Aplicar por separado sobre la placa 5 µl de la *Solución muestra*, 5 µl de *Solución estándar* y 5 µl de *Solución estándar diluida*. Dejar secar las aplicaciones y desarrollar los cromatogra-

mas hasta que el frente del solvente haya recorrido aproximadamente tres cuartas partes de la longitud de la placa. Retirar la placa de la cámara, dejar que el solvente se evapore y examinar la placa: el valor de R_f de la mancha principal en el cromatograma obtenido a partir de la *Solución muestra* debe ser similar al obtenido con la *Solución estándar*, y si estuviesen presentes otras manchas en el cromatograma obtenido a partir de la *Solución muestra*, una de ellas no debe ser mayor en tamaño o intensidad a la mancha principal obtenida a partir de la *Solución estándar* (10,0 %) y no debe haber más de dos manchas adicionales, ninguna de las cuales debe ser mayor en tamaño o intensidad a la mancha principal obtenida con la *Solución estándar diluida* (1,0 %).

Impurezas orgánicas volátiles <520>

Método I.

VALORACIÓN

Preparación muestra - Pesar exactamente alrededor de 100 mg de Azul de Metileno, transferir a un matraz aforado de 250 ml, disolver con alcohol diluido, completar a volumen con el mismo solvente y mezclar. Transferir 5,0 ml de esta solución a un matraz aforado de 100 ml, completar a volumen con alcohol diluido y mezclar. Transferir 5,0 ml de esta solución a un matraz aforado de 50 ml, completar a volumen con alcohol diluido y mezclar. Esta solución contiene aproximadamente 2 µg por ml.

Preparación estándar - Disolver una cantidad exactamente pesada de Azul de Metileno SR-FA en alcohol diluido y proceder según se indica para *Preparación muestra* para obtener una solución de aproximadamente 2 µg por ml.

Procedimiento - Determinar concomitantemente las absorbancias de la *Preparación muestra* y la *Preparación estándar*, en celdas de 1 cm a la longitud de onda de máxima absorción, aproximadamente 663 nm, con un espectrofotómetro, empleando alcohol diluido como blanco. Calcular la cantidad de $C_{16}H_{18}ClN_3S$ en la porción de Azul de Metileno en ensayo.

BACITRACINA

1405-87-4

Definición - Bacitracina es un polipéptido producido por el crecimiento de un organismo del grupo *licheniformis* de *Bacillus subtilis* (Bacillaceae). Debe tener una potencia de no menos de 40 Unidades de Bacitracina por mg.

Caracteres generales - Polvo blanco o casi blanco, higroscópico. En solución, a temperatura ambiente, se degrada rápidamente. Se inactiva en presencia de sales de metales pesados. Fácilmente soluble en agua; soluble en alcohol, metanol y ácido acético glacial; sus soluciones en solventes orgánicos presentan usualmente residuos insolubles; insoluble en acetona, cloroformo y éter.

Sustancia de referencia - Bacitracina Cinc SR-FA.

CONSERVACIÓN

En envases de cierre perfecto, en un sitio fresco.

ENSAYOS

Identificación

Aplicar la siguiente técnica cromatográfica.

Fase estacionaria - Emplear una placa para cromatografía en capa delgada (ver 100. *Cromatografía*) recubierta con gel de sílice para cromatografía con indicador de fluorescencia, de 0,25 mm de espesor.

Fase móvil - Alcohol butílico, ácido acético glacial, agua, piridina y alcohol (60:15:10:6:5).

Solución estándar - Preparar una solución de Bacitracina Cinc SR-FA en solución de edetato disódico (1 en 100) de aproximadamente 6,0 mg por ml.

Solución muestra - Preparar una solución de Bacitracina en solución de edetato disódico (1 en 100) de aproximadamente 6,0 mg por ml.

Revelador - Emplear una solución 1 en 100 de ninhidrina en una mezcla de alcohol butílico y piridina (99:1).

Procedimiento - Aplicar por separado sobre la placa 1 µl de la *Solución muestra* y 1 µl de la *Solución estándar*. Dejar secar las aplicaciones y desarrollar los cromatogramas hasta que el frente del solvente haya recorrido aproximadamente tres cuartas partes de la longitud de la placa. Retirar la placa de la cámara, marcar el frente del solvente y dejar evaporar. Pulverizar sobre la placa con *Revelador* y calentar aproximadamente a 110 °C durante 5 minutos: el valor de R_f de la mancha principal en el cromatograma obtenido a partir de la *Solución*

muestra se debe corresponder con el obtenido con la *Solución estándar*.

Determinación del pH <250>

Entre 5,5 y 7,5, determinado sobre una solución de aproximadamente 10.000 Unidades de Bacitracina por ml.

Pérdida por secado <680>

Secar al vacío aproximadamente 100 mg a una presión no mayor de 5 mm Hg, a 60 °C durante 3 horas: no debe perder más de 5,0 % de su peso.

Ensayos de esterilidad <370>

Cuando en el rótulo se indique que Bacitracina es estéril, debe cumplir con los requisitos según se indica en *Método de filtración por membrana*.

Ensayo de endotoxinas bacterianas <330>

Cuando en el rótulo se indique que Bacitracina está destinada a la preparación de formas farmacéuticas de administración parenteral, no debe contener más de 0,01 mg de Endotoxina por mg de Bacitracina.

VALORACIÓN

Proceder según se indica para Bacitracina en <770>. *Valoración microbiológica de antibióticos*.

ROTULADO

Indicar en el rótulo el número de Unidades de Bacitracina por miligramo y que no se puede asegurar la potencia más allá de los 60 días después de abierto el envase. Cuando Bacitracina esté destinada a la preparación de formas farmacéuticas de administración parenteral indicar en el rótulo que es estéril.

BACITRACINA CINC

Bacitracina cinc, complejo. 1405-89-6

Definición - La Bacitracina cinc es la sal de cinc de un tipo de bacitracina o una mezcla de dos o más sales. Tiene una potencia de no menos de 40 Unidades de Bacitracina por mg. Contiene no menos de 2,0 por ciento y no más de 10,0 por ciento de cinc (Zn), calculado sobre la sustancia seca y cumple con las siguientes especificaciones.

Caracteres generales - Polvo blanco o gris amarillento claro, higroscópico. Es inodoro o posee un leve olor. Moderadamente soluble en agua.

Sustancia de referencia - Bacitracina Cinc SR-FA.

CONSERVACIÓN

En envases de cierre perfecto y en un sitio fresco.

ENSAYOS

Identificación

Debe responder al ensayo de *Identificación en Bacitracina*.

Determinación del pH <250>

Entre 6,0 y 7,5, determinado sobre una solución saturada de aproximadamente 100 mg por ml.

Contenido de cinc

[NOTA: las *Soluciones estándar* y la *Solución muestra* pueden diluirse cuantitativamente con ácido clorhídrico 0,001 N, si fuera necesario, para obtener soluciones de concentraciones apropiadas para el intervalo de trabajo del aparato.]

Soluciones estándar - Transferir 3,11 g de óxido de cinc, exactamente pesados, a un matraz aforado de 250 ml, agregar 80 ml de ácido clorhídrico 1 N, calentar para disolver, enfriar, completar a volumen con agua y mezclar. Esta solución contiene 10 mg de cinc por ml. Diluir esta solución con ácido clorhídrico 0,001 N para obtener *Soluciones estándar* que contengan 0,5; 1,5 y 2,5 µg de cinc por ml, respectivamente.

Solución muestra - Transferir aproximadamente 200 mg de Bacitracina Cinc, exactamente pesados, a un matraz aforado de 100 ml. Disolver en ácido clorhídrico 0,01 N, completar a volumen con el mismo solvente y mezclar. Transferir 2 ml de esta solución a un matraz aforado de 200 ml, completar a volumen con ácido clorhídrico 0,001 N y mezclar.

Procedimiento - Determinar las absorbancias de las *Soluciones estándar* y la *Solución muestra* en la línea de resonancia del cinc a 213,8 nm, con un espectrofotómetro de absorción atómica (ver 440.

Espectrofotometría de absorción y emisión atómica), equipado con una lámpara de cinc de cátodo hueco y una llama de aire-acetileno, empleando ácido clorhídrico 0,001 N como blanco. Graficar las absorbancias de las *Soluciones estándar* en función de la concentración en µg por ml de cinc y trazar la línea recta que mejor se ajuste a los puntos trazados. A partir del gráfico obtenido, determinar la concentración en µg por ml de cinc en la *Solución muestra*. Calcular el contenido de cinc en porcentaje en la porción de Bacitracina Cinc en ensayo.

Pérdida por secado <680>

Secar al vacío aproximadamente 100 mg a 60 °C durante 3 horas: no debe perder más de 5,0 % de su peso.

Ensayos de esterilidad <370>

Cuando en el rótulo se indique que Bacitracina es estéril, debe cumplir con los requisitos según se indica en *Método de filtración por membrana*, excepto que se debe emplear *Fluido A* al que se le ha agregado 20 g de edetato disódico por cada litro..

VALORACIÓN

Proceder según se indica para Bacitracina en <770>. *Valoración microbiológica de antibióticos*.

ROTULADO

Indicar en el rótulo que Bacitracina cinc no debe emplearse en la fabricación de formas farmacéuticas de administración parenteral. Declarar en el rótulo el número de Unidades de Bacitracina por miligramo y que no se puede asegurar la potencia más allá de los 60 días después de abierto el envase. Cuando corresponda indicar en el rótulo que es estéril.

BARIO, SULFATO DE

BaSO₄ PM: 233,4 7727-43-7

Definición - Sulfato de Bario debe contener no menos de 97,5 por ciento y no más de 100,5 por ciento de BaSO₄ y debe cumplir con las siguientes especificaciones.

Caracteres generales - Polvo fino blanco libre de partículas de aspecto arenoso. Prácticamente insoluble en agua, en solventes orgánicos y en soluciones de ácidos y álcalis.

CONSERVACIÓN

En envases bien cerrados.

ENSAYOS

Identificación

A - Mezclar 0,5 g de Sulfato de Bario con 2 g de carbonato de sodio anhidro y 2 g de carbonato de potasio anhidro, calentar la mezcla en un crisol hasta completar la fusión, tratar la masa fundida resultante con agua caliente y filtrar: el filtrado, acidificado con ácido clorhídrico, debe responder a los ensayos para *Sulfato* <410>.

B - Lavar una porción del residuo obtenido en *Identificación A* y disolverla en ácido acético 6 N: la solución debe responder a los ensayos para *Bario* <410>.

Determinación del pH <250>

Entre 3,5 y 10,0, determinado sobre una suspensión acuosa al 10 % p/p.

Límite de sulfuro

Transferir 10 g de Sulfato de Bario a un erlenmeyer de 500 ml y agregar 100 ml de ácido clorhídrico 0,3 N. Cubrir la boca del erlenmeyer con un círculo de papel de filtro humedecido con 0,15 ml de acetato de plomo (SR) en el área colocada sobre la boca del erlenmeyer y atar el papel alrededor del cuello del erlenmeyer. Calentar la mezcla a ebullición suave durante 10 minutos, evitando salpicar el papel. Cualquier oscurecimiento del papel no debe ser mayor que el producido por un control, tratado en forma similar, que consiste en 100 ml de ácido clorhídrico 0,3 N con 5 µg de sulfuro: no más de 0,5 µg por g.

Límite de sustancias solubles en ácido

Enfriar la mezcla obtenida en el ensayo para *Límite de sulfuro*, agregar agua para restaurar el volumen original y filtrarla a través de papel lavado previamente con una mezcla de 10 ml de ácido clorhídrico 3 N y 90 ml de agua, volviendo a filtrar las primeras porciones, si fuera necesario, hasta

obtener un filtrado transparente. Evaporar hasta sequedad 50 ml del filtrado en un baño de vapor y agregar 2 gotas de ácido clorhídrico y 10 ml de agua caliente. Filtrar nuevamente a través de papel lavado con ácido, preparado según se indicó anteriormente, lavar el filtro con 10 ml de agua caliente. Evaporar hasta sequedad el filtrado y los lavados combinados en un cristizador dentro de un baño de vapor. El residuo, secado a 105 °C durante 1 hora: no debe pesar más de 15 mg y no debe contener más de 0,3 % de sustancias solubles en ácido.

Límite de sales de bario solubles

Tratar al residuo obtenido en el ensayo para *Límite de sustancias solubles en ácido* con 10 ml de agua, filtrar la solución a través de un filtro previamente lavado con 100 ml de ácido clorhídrico 0,3 N y agregar 0,5 ml de ácido sulfúrico 2 N. Cualquier turbidez observada dentro de los 30 minutos no debe ser mayor que la producida por un control, tratado en forma similar, que consiste en 10 ml de agua con 0,5 ml ácido sulfúrico 2 N y 50 µg de bario: no debe contener más de 0,001 % de sales de bario solubles.

Límite de metales pesados <590>

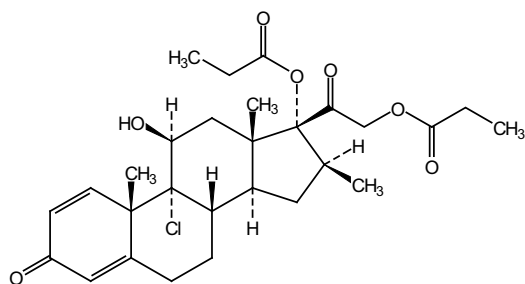
Método I. Calentar a ebullición 4,0 g de Sulfato de Bario con una mezcla de 2 ml de ácido acético glacial y 48 ml de agua durante 10 minutos. Diluir a 50 ml con agua, filtrar y emplear 25 ml del filtrado: no más de 0,001 %.

VALORACIÓN

Pesar exactamente no menos de 0,58 g y no más de 0,62 g de Sulfato de Bario en un crisol de platino previamente pesado. Agregar 10 g de carbonato de sodio anhidro y mezclar por rotación. Fundir la mezcla sobre un mechero y calentar durante un período adicional de 30 minutos. Enfriar, colocar el crisol en un vaso de precipitados de 400 ml, agregar 250 ml de agua, agitar con una varilla de vidrio y calentar para quitar el material fundido del crisol. Retirar el crisol y lavar con agua, recolectando los lavados en el vaso de precipitados. Enjuagar el interior del crisol con 2 ml de ácido acético 6 N y luego con agua, recolectando nuevamente los lavados. Continuar calentando y agitando hasta que el producto fundido se desintegre. Enfriar el vaso de precipitados en un baño de hielo hasta que el sólido sedimente. Decantar el líquido a través de un papel de filtro, teniendo cuidado de transferir la menor cantidad posible de sólido al papel. Lavar dos veces del siguiente modo: lavar el interior del vaso de precipitados con aproximadamente 10 ml de solución de carbonato de sodio frío 1 en 50, agitar por rotación, dejar que el precipitado sedimente y de-

cantar el líquido sobrenadante a través del mismo papel de filtro según se indicó previamente, transfiriendo la menor cantidad posible de sólido. Colocar el vaso de precipitados que contiene la mayor parte de carbonato de bario bajo el embudo, lavar el papel de filtro con cinco porciones de 1 ml de ácido clorhídrico 3 N y luego con agua. [NOTA: la solución puede ser ligeramente turbia]. Agregar 100 ml de agua, 5,0 ml de ácido clorhídrico, 10,0 ml de solución de acetato de amonio 2 en 5, 25 ml de solución de dicromato de potasio 1 en 10 y 10,0 g de urea. Cubrir el vaso de precipitados con un vidrio de reloj y digerir entre 80 y 85 °C durante no menos de 16 horas. Filtrar en caliente a través de un crisol, previamente pesado, de vidrio sinterizado de porosidad fina, transfiriendo el precipitado con la ayuda de una varilla con punta de goma. Lavar el sólido con una solución de dicromato de potasio 1 en 200 y finalmente con aproximadamente 20 ml de agua. Secar a 105 °C durante 2 horas, enfriar y pesar: el peso del cromato de bario obtenido, multiplicado por 0,9213, representa el peso de BaSO₄.

BECLOMETASONA, DIPROPIONATO DE



$C_{28}H_{37}ClO$ PM: 521,0 5534-09-8

Monohidrato PM: 539,1

Definición - Dipropionato de Beclometasona es 17,21-Dipropionato de (11 β ,16 β)-9-cloro-11, 17, 21-trihidroxi-16-metilpregna-1,4-dien-3,20-diona, anhídrido o con una molécula de agua de hidratación. Debe contener no menos de 97,0 por ciento y no más de 103,0 por ciento de $C_{28}H_{37}ClO$, calculado sobre la sustancia seca y debe cumplir con las siguientes especificaciones.

Caracteres generales - Polvo blanco o blanco crema. Inodoro. Muy soluble en cloroformo; fácilmente soluble en acetona y alcohol; muy poco soluble en agua.

Presenta polimorfismo.

Sustancia de referencia - Dipropionato de Beclometasona SR-FA.

CONSERVACIÓN

En envases bien cerrados.

ENSAYOS

Identificación

A - Absorción infrarroja <460>. *En suspensión*.

B - A 2 ml de ácido sulfúrico agregar aproximadamente 2 mg de Dipropionato de Beclometasona y agitar hasta disolución. Luego de 5 minutos, se debe desarrollar un intenso color pardo-rojizo. Agregar 10 ml de agua y mezclar. El color se debe atenuar hasta ser transparente.

C - Tratar 25 mg de Dipropionato de Beclometasona según se indica en 60. *Combustión en erlenmeyer con oxígeno*. Emplear una mezcla de 1 ml de hidróxido de sodio 1 N con 20 ml de agua para absorber los productos de la combustión. La solución resultante debe responder al ensayo para *Cloruro* <410>.

Determinación de la rotación óptica <170>

Rotación específica: Entre + 88° y + 94°.

Solución muestra: 10 mg por ml, en dioxano.

Pérdida por secado <680>

Secar a 105 °C durante 3 horas: la forma anhidra no debe perder más de 0,5 % de su peso; la forma monohidratada debe perder entre 2,8 y 3,8 % de su peso.

Determinación del residuo de ignición <270>

No más de 0,1 %.

VALORACIÓN

Sistema cromatográfico - Emplear un equipo para cromatografía de líquidos con un detector ultravioleta ajustado a 254 nm y una columna de 30 cm \times 4 mm con fase estacionaria constituida por octadecilsilano químicamente unido a partículas porosas de sílice de 3 a 10 μ m de diámetro.

Fase móvil - Acetonitrilo y agua (3:2). Filtrar y degasificar. Hacer los ajustes necesarios (ver *Aptitud del sistema* en 100. *Cromatografía*).

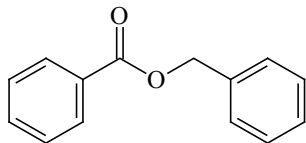
Preparación estándar - Disolver una cantidad exactamente pesada de Dipropionato de Beclometasona SR-FA en metanol para obtener una solución de aproximadamente 0,7 mg por ml.

Preparación muestra - Pesar exactamente alrededor de 70 mg de Dipropionato de Beclometasona, transferir a un matraz aforado de 100 ml, completar a volumen con metanol y mezclar.

Aptitud del sistema (ver 100. *Cromatografía*) - Cromatografiar la *Preparación estándar* y registrar las respuestas de los picos según se indica en *Procedimiento*: la desviación estándar relativa para cinco inyecciones repetidas no debe ser mayor de 3,0 %.

Procedimiento - Inyectar por separado en el cromatógrafo volúmenes iguales (aproximadamente 10 μ l) de la *Preparación muestra* y la *Preparación estándar*, registrar los cromatogramas y medir las respuestas de los picos principales. Calcular la cantidad de $C_{28}H_{37}ClO$ en la porción de Dipropionato de Beclometasona en ensayo.

BENCILO, BENZOATO DE



$C_{14}H_{12}O_2$

PM: 212,2

120-51-4

Definición - Benzoato de Bencilo es el Éster bencílico del ácido benzoico. Debe contener no menos de 99,0 por ciento y no más de 100,5 por ciento de $C_{14}H_{12}O_2$ y debe cumplir con las siguientes especificaciones.

Caracteres generales - Líquido oleoso, incoloro, transparente. Prácticamente insoluble en agua y glicerina. Miscible con alcohol, cloroformo y éter.

Sustancia de referencia - Benzoato de Bencilo SR-FA.

CONSERVACIÓN

En envases inactínicos de cierre perfecto y totalmente llenos.

ENSAYOS

Identificación

A - Absorción infrarroja <460>. *En película fina.*

B - A 2,0 g de Benzoato de Bencilo agregar 25 ml de hidróxido de potasio alcohólico (SR) y calentar a reflujo durante 2 horas. Calentar en un baño de agua hasta eliminar el alcohol, agregar 50 ml de agua y destilar. Recolectar aproximadamente 25 ml del destilado y emplearlo para el ensayo de *Identificación C*. Acidificar el residuo de la destilación con ácido clorhídrico diluido. Se debe formar un precipitado blanco de ácido benzoico. Lavar el precipitado con agua y secar al vacío. El punto de fusión del precipitado debe estar comprendido entre 121 y 124 °C.

C - Al destilado obtenido en el ensayo de *Identificación B*, agregar 2,5 g de permanganato de potasio y 5 ml de una solución de hidróxido de sodio al 10 %. Calentar a reflujo durante 15 minutos, enfriar y filtrar. Acidificar el filtrado con ácido clorhídrico diluido. Se debe formar un precipitado blanco de ácido benzoico. Lavar el precipitado con agua y secar al vacío. El punto de fusión del precipitado debe estar comprendido entre 121 y 124 °C.

Determinación de la densidad relativa <160>

Entre 1,116 y 1,120.

Determinación de la temperatura de solidificación <180>

No debe ser inferior a 18,0 °C. Puede inducirse la solidificación cuando se haya alcanzado la temperatu-

ra de solidificación, mediante el agregado de Benzoato de Bencilo previamente congelado.

Determinación del índice de refracción <230>

Entre 1,568 y 1,570, a 20 °C.

Aldehído

Transferir 10,0 g de Benzoato de Bencilo a un erlenmeyer de 125 ml que contenga 50 ml de alcohol y 5 ml de solución de clorhidrato de hidroxilamina (3,5 en 100), mezclar y dejar reposar durante 10 minutos. Agregar 1 ml de azul de bromofenol (SR) y titular con hidróxido de sodio 0,1 N (SV) hasta punto final verde claro. Realizar una determinación con un blanco y hacer las correcciones necesarias (ver 780. *Volumetría*). El volumen neto de hidróxido de sodio 0,1 N consumido no debe ser mayor de 0,50 ml (0,05 % como benzaldehído).

Acidez

Agregar 2 gotas de fenolftaleína (SR) a 25 ml de alcohol y agregar hidróxido de sodio 0,020 N hasta que se produzca un color rosado. Agregar 5,0 g de Benzoato de Bencilo, mezclar y titular con hidróxido de sodio 0,020 N: no deben consumirse más de 1,5 ml de hidróxido de sodio 0,020 N para restablecer el color rosado.

Impurezas orgánicas volátiles <520>

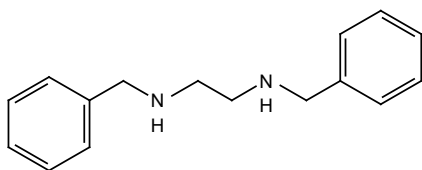
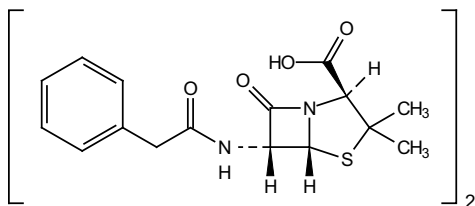
Método III.

Solvente: dimetilsulfóxido.

VALORACIÓN

Pesar exactamente alrededor de 2 g de Benzoato de Bencilo, transferir a un erlenmeyer acoplado a un refrigerante, agregar 50,0 ml de hidróxido de potasio alcohólico 0,5 N (SV) y calentar a ebullición suavemente durante 1 hora. Enfriar, agregar fenolftaleína (SR) y titular con ácido clorhídrico 0,5 N (SV). Realizar una determinación con un blanco y hacer las correcciones necesarias (ver *Titulaciones residuales* en 780. *Volumetría*). Cada ml de hidróxido de potasio alcohólico 0,5 N equivale a 106,1 mg de $C_{14}H_{12}O_2$.

BENCILPENICILINA BENZATINA



$C_{48}H_{56}N_6O_8S_2$ PM: 909 1538-09-6

Sinonimia - Penicilina G Benzatínica.

Definición - Bencilpenicilina Benzatina es Ácido [2*S*-(2 α ,5 α ,6 β)]-3,3-dimetil-7-oxo-6-[(fenilacetil)amino]-4-tia-1-azabicyclo [3.2.0] heptano-2-carboxílico, compuesto con *N,N'*-bis(fenilmetil)-1,2-etanodiamina (2:1). Debe contener no menos de 96,0 por ciento y no más de 102,0 por ciento de $C_{48}H_{56}N_6O_8S_2$ y no menos de 24,0 por ciento y no más de 27,0 por ciento de $C_{16}H_{20}ON_2$ (Benzatina), calculados ambos porcentajes sobre la sustancia anhidra. Bencilpenicilina Benzatina puede contener una cantidad variable de agua y debe cumplir con las siguientes especificaciones.

Caracteres generales - Polvo blanco. Fácilmente soluble en dimetilformamida y formamida poco soluble en alcohol; muy poco soluble en agua.

Sustancia de referencia - Bencilpenicilina Benzatina SR-FA.

CONSERVACIÓN

En envases de cierre hermético.

ENSAYOS

Identificación

A - Absorción infrarroja <460>. *En fase sólida.*

B - Aplicar la siguiente técnica cromatográfica.

Fase estacionaria - Emplear una placa para cromatografía en capa delgada (ver 100. *Cromatografía*) recubierta con gel de sílice silanizado para cromatografía en capa delgada.

Fase móvil - Solución de acetato de amonio al 15,4 % ajustando a pH 7,0 con amoníaco y acetona (70:30).

Solución muestra - Disolver 25 mg de Bencilpenicilina Benzatina en 5 ml de metanol.

Solución estándar - Disolver 25 mg de Bencilpenicilina Benzatina SR-FA en 5 ml de metanol.

Procedimiento - Aplicar por separado sobre la placa 1 μ l de la *Solución muestra* y 1 μ l de la *Solución estándar*, dejar secar las aplicaciones y desarrollar los cromatogramas hasta que el frente del solvente haya recorrido aproximadamente tres cuartas partes de la longitud de la placa. Dejar secar al aire y exponerla a vapores de yodo hasta que aparezcan las manchas: en el cromatograma obtenido a partir de la *Solución muestra*, las dos manchas principales deben ser similares en valor de R_f , tamaño e intensidad a las dos manchas principales obtenidas con la *Solución estándar*. El ensayo sólo es válido si el cromatograma obtenido con la *Solución estándar* presenta dos manchas completamente separadas.

Determinación del punto de fusión <260>

Agregar a 100 mg de Bencilpenicilina Benzatina 2 ml de hidróxido de sodio 1 N y agitar durante 2 minutos. Agitar la mezcla con dos porciones de 3 ml de éter, combinar las fases etéreas y evaporar hasta sequedad. Disolver el residuo en 1 ml de alcohol 50 %. Agregar 5 ml de ácido pícrico (SR1), calentar a 90 °C durante 5 minutos y dejar enfriar lentamente. Separar los cristales y recristalizar en una solución de ácido pícrico al 1 % en alcohol 25 %: el punto de fusión debe ser aproximadamente de 214 °C.

Acidez o alcalinidad

Agregar 0,5 g de Bencilpenicilina Benzatina a 100 ml de agua libre de dióxido de carbono, agitar durante 5 minutos y filtrar a través de un filtro de vidrio sinterizado. A 20 ml del filtrado agregar 0,1 ml de azul de bromotimol (SR1): la solución debe ser verde o amarilla. No deben consumirse más de 0,2 ml de hidróxido de sodio 0,02 N para que la solución vire a azul.

Determinación de agua <120>

Titulación volumétrica directa. Entre 5,0 y 8,0 %, determinado sobre 300 mg.

Sustancias relacionadas

[NOTA: preparar las soluciones inmediatamente antes de su uso. Someterlas a ultrasonido durante aproximadamente 2 minutos para disolver las muestras. Evitar el sobrecalentamiento durante la preparación de la muestra].

Sistema cromatográfico y Aptitud del sistema - Proceder según se indica en *Valoración*, excepto que el cromatógrafo se debe programar del siguiente modo:

Tiempo (minutos)	Fase móvil A (%)	Fase móvil B (%)
0 - 10	75	25
10 - 20	75 → 0	25 → 100
20 - 55	0	100
55 - 70	75	25

Fase móvil A - Agua, metanol y solución de fosfato monobásico de potasio al 3,4 % ajustada a pH 3,5 con ácido fosfórico (60:30:10). Filtrar y desgasificar. Hacer los ajustes necesarios (ver *Aptitud del sistema en 100. Cromatografía*).

Fase móvil B - Metanol, agua y solución de fosfato monobásico de potasio al 3,4 % ajustada a pH 3,5 con ácido fosfórico (60:30:10). Filtrar y desgasificar. Hacer los ajustes necesarios (ver *Aptitud del sistema en 100. Cromatografía*).

Solución muestra - Emplear la *Preparación muestra* preparada según se indica en *Valoración*.

Solución estándar A - Emplear la *Preparación estándar* preparada según se indica en *Valoración*.

Solución estándar B - Diluir 1,0 ml de la *Solución estándar A* a 100 ml con *Fase móvil A*.

Procedimiento - Inyectar por separado en el cromatógrafo volúmenes iguales (aproximadamente 20 µl) de la *Solución muestra* y la *Solución estándar B*, registrar los cromatogramas y medir las respuestas de todos los picos. La respuesta del pico correspondiente a ácido bencilpenicilina benzatina obtenido a partir de la *Solución muestra* no debe ser mayor dos veces la suma de las respuestas de los picos principales obtenidos con la *Solución estándar B* (2,0 %); y cualquier otra impureza obtenida a partir de la *Solución muestra* no debe ser mayor que la suma de las respuestas de los dos picos principales obtenidos con la *Solución estándar B* (1,0 %). Ignorar cualquier pico con una respuesta menor a 0,05 veces la suma de las respuestas de los dos picos principales obtenidos con la *Solución estándar B* (0,05 %).

Ensayo de endotoxinas bacterianas <330>

Cuando en el rótulo se indique que Bencilpenicilina Benzatina es estéril no debe contener más de 0,01 Unidades de Endotoxina cada 100 Unidades de Bencilpenicilina.

Ensayos de esterilidad <370>

Cuando en el rótulo se indique que Bencilpenicilina Benzatina es estéril, debe cumplir con los requisitos según se indica en *Método de transferencia directa*, excepto que se debe emplear *Caldo de tioglicolato* y *Caldo digerido de caseína-soja* que contenga solución de polisorbato 80 (1 en 200) y una cantidad suficiente de penicilinas estéril para inactivar la Bencilpenicilina de cada tubo y agitar los tubos una vez por día.

VALORACIÓN

Sistema cromatográfico - Emplear un equipo para cromatografía de líquidos con un detector ultravioleta ajustado a 220 nm y una columna de 25 cm × 4 mm con fase estacionaria constituida por octadecilsilano químicamente unido a partículas porosas de sílice de 5 µm, totalmente recubierto. Mantener la columna a 40 °C. El caudal debe ser aproximadamente 1,0 ml por minuto.

Fase móvil - Agua, metanol y solución de fosfato monobásico de potasio al 6,8 % ajustada a pH 3,5 con ácido fosfórico (55:35:10). Filtrar y desgasificar. Hacer los ajustes necesarios (ver *Aptitud del sistema en 100. Cromatografía*).

Diluyente - Preparar una solución que contenga 6,8 g de fosfato monobásico de potasio por litro y 1,02 g de fosfato dibásico de potasio por litro.

Preparación muestra - Pesar exactamente alrededor de 70 mg de Bencilpenicilina Benzatina, transferir a un matraz aforado de 50 ml, disolver en 25 ml de metanol y completar a volumen con *Diluyente*.

Preparación estándar - Pesar exactamente alrededor de 70 mg de Bencilpenicilina Benzatina SR-FA, transferir a un matraz aforado de 50 ml, disolver en 25 ml de metanol y completar a volumen con *Diluyente*.

Aptitud del sistema (ver 100. *Cromatografía*) - Cromatografiar la *Solución estándar A* y registrar las respuestas de los picos según se indica en *Procedimiento*: el tiempo de retención relativo para bencilpenicilina benzatina debe estar comprendido entre 0,3 y 0,4 y para ácido bencilpenicilina benzatina debe ser aproximadamente 2,4.

Procedimiento - Inyectar por separado en el cromatógrafo volúmenes iguales (aproximadamente 20 µl) de la *Preparación muestra* y la *Preparación estándar*, registrar los cromatogramas y medir las respuestas de los picos principales.

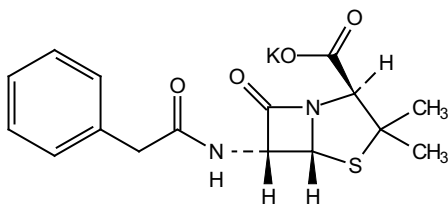
Calcular el contenido en porcentaje de C₁₆H₂₀ON₂ (benzatina) en la porción de Bencilpenicilina Benzatina en ensayo.

Calcular el contenido en porcentaje de C₄₈H₅₆N₆O₈S₂ en la porción de Bencilpenicilina Benzatina en ensayo, multiplicando el contenido en porcentaje de bencilpenicilina por 1,36.

ROTULADO

Cuando la Bencilpenicilina Benzatina esté destinada a la preparación de formas farmacéuticas inyectables, indicar en el rótulo que es estéril y libre de endotoxinas bacterianas.

BENCILPENICILINA POTÁSICA



$C_{16}H_{17}KN_2O_4S$ PM: 372,5 113-98-4

Sinonimia - Penicilina G Potásica.

Definición - Bencilpenicilina Potásica es la Sal monopotásica del ácido [2*S*-(2 α ,5 α ,6 β)]-3,3-dimetil-7-oxo-6-[(fenilacetil)amino]-4-tia-1-azabicyclo[3.2.0] heptano-2-carboxílico. Es producida por el crecimiento de ciertas cepas de *Penicillium notatum* u organismos relacionados, u obtenidas por otros medios. Debe contener no menos de 96,0 por ciento y no más de 102,0 por ciento de $C_{16}H_{17}KN_2O_4S$, calculado sobre la sustancia seca y debe cumplir con las siguientes especificaciones.

Caracteres generales - Polvo cristalino blanco o casi blanco. Muy soluble en agua; prácticamente insoluble en aceites grasos y parafina líquida.

Sustancias de referencia - Bencilpenicilina Potásica SR-FA.

CONSERVACIÓN

En envases de cierre hermético.

ENSAYOS

Identificación

A - Absorción infrarroja <460>. *En fase sólida.*

B - Debe responder al ensayo a la llama para Potasio <410>.

Determinación del pH <250>

Entre 5,5 y 7,5, determinado sobre una solución de aproximadamente 100 mg por ml en agua libre de dióxido de carbono.

Determinación de la rotación óptica <170>

Rotación específica: Entre +270° y +300°, determinado sobre la sustancia seca.

Solución muestra: Disolver 500 mg de Bencilpenicilina Potásica en agua libre de dióxido de carbono y diluir a 25 ml con el mismo solvente.

Absorbancia de la solución

Disolver 94 mg de Bencilpenicilina Potásica en agua y diluir a 50 ml con el mismo solvente. Medir la absorbancia de la solución a 325, 280 nm y en el

máximo de absorción 264 nm, diluir la solución si es necesario para esta última medida. Las absorbancias a 325 y 280 nm no deben ser mayores a 0,10 y la absorbancia a 264 nm debe estar comprendida entre 0,80 y 0,88, calculada sobre la sustancia no diluida (1,88 mg por ml). Verificar la resolución del equipo (ver 470. *Espectrofotometría ultravioleta y visible*): la relación de absorbancias debe ser mayor a 1,7.

Pérdida por secado <680>

Secar entre 100 y 105 °C: no debe perder más de 1,0 % de su peso.

Ensayo de endotoxinas bacterianas <330>

Cuando en el rótulo se indique que la Bencilpenicilina Potásica es estéril no debe contener más de 0,01 Unidades de Endotoxina por cada 100 Unidades de Bencilpenicilina.

Ensayos de esterilidad <370>

Cuando en el rótulo se indique que la Bencilpenicilina Potásica es estéril, debe cumplir con los requisitos cuando se ensaya según se indica en *Método de filtración por membrana*.

VALORACIÓN

Sistema cromatográfico - Emplear un equipo para cromatografía de líquidos con un detector ultravioleta ajustado a 220 nm y una columna de 10 cm x 4,6 mm con fase estacionaria constituida por octadecilsilano químicamente unido a partículas porosas de sílice de 5 μ m. El caudal debe ser aproximadamente 1,0 ml por minuto.

Fase móvil - Solución de fosfato monobásico de potasio 0,01 M y metanol (60:40). Filtrar y degasificar. Hacer los ajustes necesarios (ver *Aptitud del sistema* en 100. *Cromatografía*).

Solución de resolución - Preparar una solución de Bencilpenicilina potásica SR-FA y 2-fenilacetamida en agua que contenga aproximadamente 0,1 mg de cada sustancia por ml.

Preparación estándar - Pesar exactamente alrededor de 5 mg de Bencilpenicilina Potásica SR-FA, transferir a un matraz aforado de 50 ml, disolver y completar a volumen con agua.

Preparación muestra - Pesar exactamente alrededor de 50 mg de Bencilpenicilina Potásica, transferir a un matraz aforado de 50 ml y completar a volumen con agua.

Aptitud del sistema (ver 100. *Cromatografía*) - Cromatografiar la *Solución de resolución* y registrar las respuestas de los picos según se indica en *Procedimiento*: la resolución, *R*, entre los picos de 2-fenilacetamida y bencilpenicilina potásica no debe ser menor de 2,0 y los tiempos de retención relativos son aproximadamente 0,8 para 2-fenilacetamida

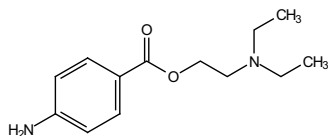
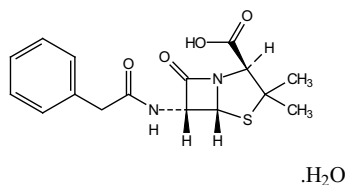
y 1,0 para bencilpenicilina potásica. Cromatografiar la *Preparación estándar* y registrar las respuestas de los picos según se indica en *Procedimiento*: la eficiencia de la columna no debe ser menor de 1.000 platos teóricos; el factor de asimetría no debe ser mayor de 2,0 y la desviación estándar relativa para inyecciones repetidas no debe ser más de 2,0 %.

Procedimiento - Inyectar por separado en el cromatógrafo volúmenes iguales (aproximadamente 10 μ l) de la *Preparación estándar* y la *Preparación muestra*, registrar los cromatogramas y medir las respuestas de los picos principales. Calcular el contenido en porcentaje de $C_{16}H_{17}KN_2O_4S$ en la porción de Bencilpenicilina potásica en ensayo.

ROTULADO

Cuando la Bencilpenicilina Potásica esté destinada a la preparación de formas farmacéuticas inyectables, indicar en el rótulo que es estéril.

BENCILPENICILINA PROCAÍNA



C₂₉H₃₈N₄O₆S · H₂O PM: 588,7 6130-64-9

Sinonimia - Penicilina G Procaína.

Definición - Benzilpenicilina Procaína es Ácido [2*S*-(2 α ,5 α ,6 β)]-3,3-dimetil-7-oxo-6-[(fenilacetil)amino]-4-tia-1-azabicyclo[3.2.0] heptano-2-carboxílico, compuesto con 2-(dietilamino) etil-4-aminobenzoato (1:1), monohidrato. Debe contener no menos de 96,0 por ciento y no más de 102,0 por ciento de C₂₉H₃₈N₄O₆S y no menos de 39,0 por ciento y no más de 42,0 por ciento de C₁₃H₂₀O₂N₂ (Procaína), calculados ambos porcentajes sobre la sustancia anhidra y debe cumplir con las siguientes especificaciones.

Caracteres generales - Polvo cristalino blanco. Moderadamente soluble en alcohol; poco soluble en agua.

Sustancia de referencia - Benzilpenicilina Procaína SR-FA.

CONSERVACIÓN

En envases de cierre hermético.

ENSAYOS

Identificación

A - Absorción infrarroja <460>. *En fase sólida.*

B - Aplicar la siguiente técnica cromatográfica.
Fase estacionaria y Fase móvil - Proceder según se indica en *Identificación B* en *Bencilpenicilina Benzatina*.

Solución muestra - Disolver 25 mg de Benzilpenicilina Procaína en 5 ml de acetona.

Solución estándar - Disolver 25 mg de Benzilpenicilina Procaína SR-FA en 5 ml de acetona.

Procedimiento - Aplicar por separado sobre la placa 1 μ l de la *Solución muestra* y 1 μ l de *Solución estándar* y proceder según se indica en *Identificación B* en *Bencilpenicilina Benzatina*.

Determinación del pH <250>

Entre 5,0 y 7,5, determinado sobre una solución de 50 mg de Benzilpenicilina Procaína en 15 ml de agua libre de dióxido de carbono.

Determinación de la rotación óptica <170>

Rotación específica: Entre +165° y +180°, determinado sobre la sustancia anhidra.

Solución muestra: Disolver 250 mg de Benzilpenicilina Procaína en una mezcla de acetona y agua (3:2) y diluir a 25 ml con la misma mezcla de solventes.

Sustancias relacionadas

Sistema cromatográfico y Fase móvil - Proceder según se indica en *Valoración*.

Solución muestra - Emplear la *Preparación muestra A* preparada según se indica en *Valoración*.

Solución estándar - Emplear la *Preparación estándar C* preparada según se indica en *Valoración*.

Aptitud del sistema - Cromatografiar la *Solución estándar* y registrar las respuestas de los picos según se indica en *Procedimiento*: ajustar los parámetros operativos de modo tal que el pico correspondiente a benzilpenicilina sea al menos el 50 % de la escala completa del registrador.

Procedimiento - Inyectar por separado en el cromatógrafo volúmenes iguales (aproximadamente 10 μ l) de la *Solución estándar* y la *Solución muestra*, registrar los cromatogramas durante al menos 1,5 veces el tiempo de retención de benzilpenicilina y medir las respuestas de todos los picos. En el cromatograma obtenido a partir de la *Solución muestra* la respuesta del pico correspondiente a ácido 4-aminobenzoico no debe ser mayor que la respuesta del pico correspondiente obtenido con la *Solución estándar* (0,024 %); a excepción de los dos picos principales y el pico correspondiente a ácido 4-aminobenzoico, la respuesta de ningún pico debe ser mayor que la respuesta del pico correspondiente a la benzilpenicilina en el cromatograma obtenido con la *Solución estándar* (1,0 %).

Determinación de agua <120>

Titulación volumétrica directa. Entre 2,8 y 4,2 %, determinado sobre 500 mg.

Ensayo de endotoxinas bacterianas <330>

Cuando en el rótulo se indique que Benzilpenicilina Procaína es estéril no debe contener más de 0,01 Unidades de Endotoxina cada 100 Unidades de Benzilpenicilina.

Ensayos de esterilidad <370>

Cuando en el rótulo se indique que Benzilpenicilina Procaína es estéril, debe cumplir con los requisitos según se indica en *Método de filtración por membrana*, excepto que se debe emplear *Solu-*

ción A a la cual se ha agregado suficiente cantidad de penicilinas estéril para desactivar la bencilpenicilina y agitar por rotación para completar la disolución antes del filtrado.

VALORACIÓN

[NOTA: Preparar las soluciones inmediatamente antes de su uso].

Sistema cromatográfico - Proceder según se indica en *Valoración para Bencilpenicilina Potásica*, excepto que el caudal debe ser aproximadamente 1,75 ml por minuto.

Fase móvil - Solución de fosfato monobásico de potasio al 1,4 % e hidróxido de tetrabutilamonio al 0,65 %, ajustada a pH 7,0 con hidróxido de potasio 1 N, acetonitrilo y agua (50:25:25). Si fuera necesario, ajustar la mezcla a pH 7,2 con ácido fosfórico diluido. Filtrar y desgasificar. Hacer los ajustes necesarios (ver *Aptitud del sistema en 100. Cromatografía*).

Preparación muestra A - Pesar exactamente alrededor de 70 mg de Bencilpenicilina Procaína, transferir a un matraz aforado de 50 ml, disolver y completar a volumen con *Fase móvil*.

Preparación muestra B - Pesar exactamente alrededor de 70 mg de Bencilpenicilina Procaína, transferir a un matraz aforado de 100 ml, disolver y completar a volumen con *Fase móvil*.

Preparación estándar A - Pesar exactamente alrededor de 70 mg de Bencilpenicilina Procaína SR-FA, transferir a un matraz aforado de 100 ml, disolver y completar a volumen con *Fase móvil*.

Preparación estándar B - Pesar exactamente alrededor de 4 mg de ácido 4-aminobenzoico, transferir a un matraz aforado de 25 ml, disolver y completar a volumen con *Preparación estándar A*.

Preparación estándar C - Pesar exactamente alrededor de 16,8 mg de ácido 4-aminobenzoico, transferir a un matraz aforado de 50 ml, disolver y completar a volumen con agua. Diluir 1,0 ml de esta solución a 10 ml con agua. A 1,0 ml de esta solución, agregar 1,0 ml de la *Preparación muestra A* y diluir hasta 100 ml con *Fase móvil*.

Aptitud del sistema (ver 100. *Cromatografía*)- Cromatografiar la *Preparación estándar B* y registrar las respuestas de los picos según se indica en *Procedimiento*: ajustar los parámetros operativos de modo tal que el pico correspondiente al ácido 4-aminobenzoico sea al menos el 50 % de la escala completa del registrador; las sustancias deben eluir en el siguiente orden: ácido 4-aminobenzoico, procaína y bencilpenicilina; el ensayo sólo es válido si la resolución *R* entre el primer y el segundo pico es mayor de 2,0. Cromatografiar la *Preparación estándar A* y registrar las respuesta de los picos según se indica en *Procedimiento*: la desviación

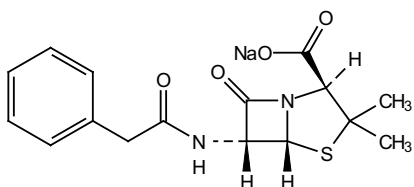
estándar relativa para las respuestas de los dos picos debe ser menor de 1,0 %.

Procedimiento - Inyectar por separado en el cromatógrafo volúmenes iguales (aproximadamente 10 µl) de la *Preparación estándar A* y la *Preparación muestra B*, registrar los cromatogramas y medir las respuestas de los picos principales. Calcular el contenido en porcentaje de $C_{13}H_{20}O_2N_2$ (Procaína) y $C_{29}H_{38}N_4O_6S$ en la porción de Bencilpenicilina Procaína en ensayo.

ROTULADO

Cuando la Bencilpenicilina Procaína esté destinada a la preparación de formas farmacéuticas inyectables, indicar en el rótulo que es estéril y libre de endotoxinas bacterianas.

BENCILPENICILINA SÓDICA



$C_{16}H_{17}N_2NaO_4S$ PM: 356,4 69-57-8

Sinonimia - Penicilina G Sódica.

Definición - Bencilpenicilina Sódica es la Sal monosódica del ácido [2*S*-(2 α ,5 α ,6 β)]-3,3-dimetil-7-oxo-6-[(fenilacetil)amino]-4-tia-1-azabicyclo [3.2.0]heptano-2-carboxílico. Es producida por el crecimiento de ciertas cepas de *Penicillium notatum* u organismos relacionados, u obtenidas por otros medios. Debe contener no menos de 96,0 por ciento y no más de 102,0 por ciento de $C_{16}H_{17}NaN_2O_4S$, calculado sobre la sustancia seca y debe cumplir con las siguientes especificaciones.

Caracteres generales - Polvo cristalino blanco o casi blanco. Muy soluble en agua; prácticamente insoluble en aceites grasos y parafina líquida.

Sustancias de referencia - Bencilpenicilina Potásica SR-FA. Bencilpenicilina Sódica SR-FA.

CONSERVACIÓN

En envases de cierre hermético.

ENSAYOS

Identificación

A - Absorción infrarroja <460>. *En fase sólida.*

B - Debe responder a los ensayos para *Sodio* <410>.

Determinación del pH <250>

Entre 5,5 y 7,5, determinado sobre una solución de aproximadamente 100 mg por ml en agua libre de dióxido de carbono.

Determinación de la rotación óptica <170>

Rotación específica: Entre +285° y +310°, determinado sobre la sustancia seca.

Solución muestra: Disolver 500 mg de Bencilpenicilina Sódica en agua libre de dióxido de carbono y diluir a 25 ml con el mismo solvente.

Absorbancia de la solución

Disolver 90 mg de Bencilpenicilina Sódica y proceder según se indica en *Absorbancia de la solución para Bencilpenicilina Potásica.*

Pérdida por secado <680>

Secar en una estufa entre 100 y 105 °C: no debe perder más de 1,0 % de su peso.

Ensayo de endotoxinas bacterianas <330>

Cuando en el rótulo se indique que la Bencilpenicilina Sódica es estéril no debe contener más de 0,01 Unidades de Endotoxina por cada 100 Unidades de Bencilpenicilina.

Ensayos de esterilidad <370>

Cuando en el rótulo se indique que la Bencilpenicilina Sódica es estéril, debe cumplir con los requisitos cuando se ensaya según se indica en *Método de filtración por membrana.*

VALORACIÓN

[NOTA: preparar las soluciones inmediatamente antes de usar].

Sistema cromatográfico, Fase móvil Solución de resolución Preparación estándar y Aptitud del sistema - Proceder según se indica en *Valoración en Bencilpenicilina Potásica.*

Preparación muestra - Pesarse exactamente alrededor de 5 mg de Bencilpenicilina Sódica, transferir a un matraz aforado de 50 ml y completar a volumen con agua.

Procedimiento - Proceder según se indica en la *Valoración de Bencilpenicilina Potásica* Calcular el contenido en porcentaje de $C_{16}H_{17}N_2NaO_4S$ en la porción de Bencilpenicilina Sódica en ensayo.

ROTULADO

Cuando la Bencilpenicilina Sódica esté destinada a la preparación de formas farmacéuticas inyectables, indicar en el rótulo que es estéril.

BENZALCONIO, CLORURO DE

8001-54-5

Definición - Cloruro de Benzalconio es una mezcla de cloruros de alquilbencildimetilamonio y sus sustituyentes alquilo presentan una longitud de cadena comprendida entre C₈ y C₁₈. Cloruro de Benzalconio debe contener no menos de 95,0 por ciento y no más del equivalente a 104,0 por ciento de cloruros de alquilbencildimetilamonio, calculados como C₂₂H₄₀ClN, con un peso molecular de 354,0, calculado sobre la sustancia anhidra y debe cumplir con las siguientes especificaciones.

Caracteres generales - Polvo blanco o blanco amarillento, o fragmentos gelatinosos blanco amarillentos. Higroscópico, jabonoso al tacto. Forma una masa fundida límpida al calentar. En disolución acuosa produce abundante espuma al agitar. Muy soluble en agua y alcohol.

CONSERVACIÓN

En envases inactivos bien cerrados.

ENSAYOS

Identificación

A - Disolver 80 mg de Cloruro de Benzalconio en agua y diluir a 100 ml con el mismo solvente. Examinar entre 220 y 350 nm (*ver 470. Espectrofotometría ultravioleta y visible*). La solución debe presentar tres máximos de absorción a 257, 263 y 269 nm y un hombro a 250 nm.

B - Disolver 1 g de Cloruro de Benzalconio en agua libre de dióxido de carbono y diluir a 100 ml con el mismo solvente. A 2 ml de la solución obtenida, agregar 0,1 ml de ácido acético glacial y 1 ml de una solución de tetrafenilborato de sodio al 1 % (filtrada si es necesario), gota a gota: se debe desarrollar un precipitado blanco. Filtrar y disolver el precipitado obtenido en una mezcla de alcohol y acetona (5:1), calentando a una temperatura no mayor de 70 °C. Agregar agua, gota a gota, hasta que la solución desarrolle una ligera opalescencia. Calentar hasta que la solución se torne límpida y dejar enfriar: deben precipitar cristales blancos. Filtrar, lavar con tres porciones de 10 ml de agua y secar al vacío sobre pentóxido de fósforo o gel de sílice anhidro a una temperatura no mayor de 50 °C. Los cristales deben fundir entre 127 y 133 °C (*ver 260. Determinación del punto de fusión*).

C - A 5 ml de hidróxido de sodio al 8,5 %, agregar 0,1 ml de azul de bromofenol (SR2) y 5 ml de cloroformo y agitar: la fase clorofórmica incolora debe desarrollar color azul al agregar 0,1 ml de una

solución de Cloruro de Benzalconio al 1 %.

D - Disolver 1 g de Cloruro de Benzalconio en agua libre de dióxido de carbono y diluir a 100 ml con el mismo solvente. A 2 ml de la solución obtenida, agregar 1 ml de ácido nítrico diluido. Se debe formar un precipitado blanco que se disuelve al agregar 5 ml de alcohol. La solución obtenida debe responder a los ensayos para *Cloruro* <410>.

Acidez o alcalinidad

Disolver 1 g de Cloruro de Benzalconio en agua libre de dióxido de carbono y diluir a 100 ml con el mismo solvente. A 50 ml de esta solución, agregar 0,1 ml de púrpura de bromocresol (SR). No se deben consumir más de 0,1 ml de ácido clorhídrico 0,1 N o hidróxido de sodio 0,1 N para virar el color del indicador.

Determinación de agua <120>

Titulación volumétrica directa. No más de 10 %, determinado sobre 300 mg de Cloruro de Benzalconio.

Determinación del residuo de ignición <270>

No más de 0,1 %.

Aminas y sales de aminas

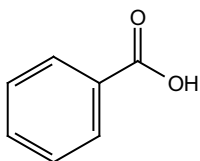
Disolver 5,0 g de Cloruro de Benzalconio en 20 ml de una mezcla de metanol y ácido clorhídrico 1 N (97:3) y agregar 100 ml de alcohol isopropílico. Pasar lentamente una corriente de nitrógeno a través de la solución, realizar una titulación potenciométrica empleando un electrodo de vidrio y un electrodo de plata – cloruro de plata y registrar la curva de titulación mientras se agrega lentamente 12 ml de hidróxido de tetrabutilamonio 0,1 N. Si la curva presenta dos puntos de inflexión, el volumen de hidróxido de tetrabutilamonio 0,1 N agregado entre los dos puntos no debe ser mayor de 5 ml. Si la curva no presenta puntos de inflexión la porción de Cloruro de Benzalconio en ensayo no cumple con los requisitos. Si la curva muestra un punto de inflexión repetir el ensayo agregando 3 ml de una solución de dimetildecilamina al 2,5 % en alcohol isopropílico antes de titular. Si, luego de la adición de 12 ml de hidróxido de tetrabutilamonio 0,1 N, la curva presenta sólo un punto de inflexión, la porción de Cloruro de Benzalconio en ensayo no cumple con los requisitos.

VALORACIÓN

Pesar exactamente alrededor de 2 g de Cloruro de Benzalconio, transferir a un matraz aforado de 100 ml y completar a volumen con agua. Transferir 25 ml de esta solución a una ampolla de decantación, agregar 25 ml de cloroformo, 10 ml de hidróxido de sodio 0,1 N y 10 ml de una solución recientemente preparada de yoduro de potasio al 5 %. Agitar, dejar

separar las fases y descartar la fase clorofórmica. Lavar la fase acuosa con tres porciones de 10 ml de cloroformo y descartar los lavados. Agregar 40 ml de ácido clorhídrico, dejar enfriar y titular con iodato de potasio 0,05 M hasta que el color marrón oscuro desaparezca. Agregar 2 ml de cloroformo y continuar la titulación, agitando enérgicamente hasta que la capa clorofórmica no cambie de color. Realizar una determinación con un blanco, empleando una mezcla de 10 ml de una solución recientemente preparada de ioduro de potasio al 5 %, 20 ml de agua y 40 ml de ácido clorhídrico. Cada ml de iodato de potasio 0,05 M equivale a 35,4 mg de $C_{22}H_{40}ClN$.

BENZOICO, ÁCIDO



$C_7H_6O_2$

PM: 122,1

65-85-0

Definición - Ácido Benzoico es Ácido benzenocarboxílico. Debe contener no menos de 99,0 por ciento y no más de 100,5 por ciento de $C_7H_6O_2$, calculado sobre la sustancia anhidra y debe cumplir con las siguientes especificaciones.

Caracteres generales - Cristales blancos, escamas o agujas. Fácilmente soluble en alcohol, cloroformo y éter; soluble en agua a ebullición; poco soluble en agua.

CONSERVACIÓN

En envases bien cerrados.

ENSAYOS

Identificación

A - Preparar una solución saturada de Ácido Benzoico en agua y filtrarla dos veces. A una porción del filtrado, agregar cloruro férrico (SR): se debe formar un precipitado color rosa. A otra porción de 10 ml del filtrado, agregar 1 ml de ácido sulfúrico 7 N y enfriar: aproximadamente a los 10 minutos se debe formar un precipitado blanco soluble en éter.

B - Determinación del punto de fusión <260>
Entre 121 y 123 °C.

Determinación de agua <120>

Titulación volumétrica directa. No más de 0,7 %. Emplear como solvente una solución de metanol en piridina 1 en 2.

Ensayo de sustancias fácilmente carbonizables <350>

Disolver 500 mg de Ácido Benzoico en 5 ml de ácido sulfúrico (SR): la solución no debe presentar una coloración más intensa que la *Solución de comparación Q*.

Determinación del residuo de ignición <270>
No más de 0,05 %.

Límite de metales pesados <590>

Disolver 2,0 g de Ácido Benzoico en 25 ml de acetona y agregar 2 ml de agua. Agregar 1,2 ml de tioacetamida-glicerina básica (SR) y 2 ml de *Solu-*

ción reguladora de acetato pH 3,5. Dejar reposar durante 5 minutos: el color obtenido no debe ser más oscuro que el de un control preparado con 25 ml de acetona y 2,0 ml de *Solución estándar de plomo (10 ppm)* tratado del mismo modo. No más de 0,001 %.

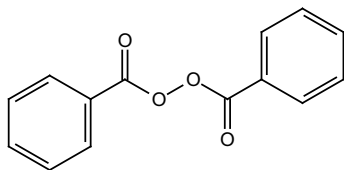
Sustancias fácilmente oxidables

Agregar 1,5 ml de ácido sulfúrico a 100 ml de agua, calentar a ebullición y agregar permanganato de potasio 0,1 N, gota a gota, hasta que el color rosado persista durante 30 segundos. Disolver 1,0 g de Ácido Benzoico en la solución caliente y titular con permanganato de potasio 0,1 N (SV) hasta que el color rosado persista durante 15 segundos: no deben consumirse más de 0,50 ml de permanganato de potasio 0,1 N.

VALORACIÓN

Pesar exactamente alrededor de 200 mg de Ácido Benzoico, disolver en 20 ml de alcohol, agregar 0,1 ml de rojo fenol (SR) y titular con hidróxido de sodio 0,1 N (SV) hasta color rojo violáceo. Realizar una determinación con un blanco y hacer las correcciones necesarias (ver 780. *Volumetría*). Cada ml de hidróxido de sodio 0,1 N equivale a 12,21 mg de $C_7H_6O_2$.

BENZOÍLO HIDRATADO, PERÓXIDO DE



$C_{14}H_{10}O_4$

PM: 242,2

94-36-0

Definición - Peróxido de Benzoílo Hidratado es Peróxido de Dibenzoílo. Debe contener no menos de 70,0 por ciento y no más de 77,0 por ciento de $C_{14}H_{10}O_4$. Debe contener como mínimo aproximadamente 20,0 por ciento de agua y debe cumplir con las siguientes especificaciones.

Caracteres generales - Polvo blanco amorfo o granuloso. Soluble en acetona y cloruro de metileno con separación de la fase acuosa; poco soluble en alcohol; prácticamente insoluble en agua. Pierde rápidamente agua si se expone al aire con riesgo de explosión.

CONSERVACIÓN

En envases inactínicos, tratados para reducir el riesgo de descargas electrostáticas y provisto de un dispositivo que permita eliminar el exceso de presión interna, a una temperatura de 2 a 8 °C

[NOTA: no transferir Peróxido de Benzoílo Hidratado a envases metálicos o de vidrio que posean tapones colocados a presión. No retornar el material no empleado a su envase original, sino destruirlo tratándolo con solución de hidróxido de sodio 1 en 10 hasta que, con el agregado de un cristal de yoduro de potasio, no se produzca yodo libre.]

ENSAYOS

Precaución - El Peróxido de Benzoílo Hidratado puede estallar a temperaturas mayores de 60 °C o causar incendios en presencia de sustancias reductoras. Homogeneizar cuidadosamente la muestra antes de realizar los ensayos.

Identificación

A - Absorción infrarroja <460>. Proceder según se indica en *Identificación por medio de espectros de referencia*.

B - Absorción ultravioleta <470>

Solución A - Pesar exactamente alrededor de 80,0 mg de Peróxido de Benzoílo Hidratado, transferir a un matraz aforado de 100 ml, disolver y completar a volumen con alcohol. Transferir

10,0 ml de esta solución a un matraz aforado de 100,0 ml y completar a volumen con alcohol.

Solución B - Transferir 10,0 ml de la *Solución A* a un matraz aforado de 100 ml y completar a volumen con alcohol.

Procedimiento - Examinar la *Solución A* entre 250 y 300 nm: debe presentar un máximo de absorbancia a 274 nm y un hombro a 282 nm aproximadamente. Examinar la *Solución B* entre 220 y 250 nm: debe presentar un máximo de absorbancia a 235 nm. La relación entre la absorbancia en el máximo a 235 nm de la *Solución B* y la absorbancia en el máximo a 274 nm de la *Solución A* debe estar comprendida entre 1,17 y 1,21.

C - Pesar exactamente alrededor de 25 mg de Peróxido de Benzoílo Hidratado y disolver en 2 ml de acetona. Agregar 1 ml de una solución de sulfato de dietilfenilendiamina al 1 % y mezclar. Debe aparecer una coloración roja que se oscurece rápidamente y vira a violeta oscuro en 5 minutos.

Acidez

Disolver una cantidad de Peróxido de Benzoílo Hidratado, equivalente a 1,0 g de peróxido de benzoílo, en 25 ml de acetona, agregar 75 ml de agua y filtrar. Lavar el residuo con dos porciones de agua de 10 ml cada una. Reunir el filtrado y los lavados y agregar 0,25 ml de fenoltaleína (SR). No se deben consumir más de 1,25 ml de hidróxido de sodio 0,1 M para hacer virar el color del indicador.

Determinación de agua <120>

Titulación volumétrica directa.

Solución muestra - Pesar exactamente alrededor de 2,500 g de Peróxido de Benzoílo Hidratado, transferir a un matraz aforado de 100 ml, disolver con 75 ml de dimetilformamida y completar a volumen con el mismo solvente.

Procedimiento - Emplear 5 ml de la *Solución muestra*. Emplear como solvente una mezcla de 20 ml de metanol anhidro y 3 ml de una solución al 10 % p/v de yoduro de potasio en dimetilformamida. Después del agregado de la *Solución muestra*, agitar durante 5 minutos antes de comenzar la titulación. Realizar una determinación con un blanco y hacer las correcciones necesarias. Calcular el porcentaje de agua por la fórmula siguiente:

$$(2 V f / m) + (0,0744P)$$

en la cual V es el volumen de reactivo de Karl Fischer en ml consumidos para la titulación, f es el factor del reactivo de Karl Fischer en mg de agua por ml de reactivo, m es la cantidad de muestra en mg empleada en la *Solución muestra* y P es el contenido porcentual de Peróxido de Benzoílo obtenido en *Valoración*.

Límite de cloruro

Solución muestra - Disolver una cantidad de Peróxido de Benzoilo Hidratado, equivalente a 500 mg de peróxido de benzoilo, en 15 ml de acetona. Agregar con agitación 50 ml de ácido nítrico 0,05 M. Dejar reposar durante 10 minutos y filtrar. Lavar el residuo con dos porciones de 10 ml cada una de ácido nítrico 0,05 M. Transferir el filtrado y los lavados a un matraz aforado de 100 ml y completar a volumen con ácido nítrico 0,05 M. Diluir 2,5 ml de esta solución a 15 ml con agua.

Procedimiento - A 15 ml de la *Solución muestra* agregar 1 ml de ácido nítrico al 12,5 % y luego transferir esta mezcla a un tubo de Nessler que contiene 1 ml de nitrato de plata (SR). Preparar una solución de comparación en las mismas condiciones, empleando una mezcla constituida por 10 ml de solución de cloruro (5 ppm) (SL) y 5 ml de agua. Examinar los tubos lateralmente sobre un fondo negro. Luego de 5 minutos, protegida de la luz, si la *Solución muestra* presenta opalescencia, ésta no debe ser más intensa que la de la solución de comparación (0,4 %).

Sustancias relacionadas

[NOTA: preparar las soluciones en el momento de su uso.]

Sistema cromatográfico - Emplear un equipo para cromatografía de líquidos con un detector ultravioleta ajustado a 235 nm y una columna de 25 cm × 4,6 mm con fase estacionaria constituida por octadecilsilano químicamente unido a partículas porosas de sílice de 10 µm diámetro. El caudal debe ser aproximadamente 1,0 ml por minuto.

Fase móvil - Acetonitrilo, agua y ácido acético glacial (500:500:1). Filtrar y desgasificar. Hacer los ajustes necesarios (ver *Aptitud del sistema* en 100. *Cromatografía*).

Solución muestra - Disolver una cantidad de Peróxido de Benzoilo Hidratado, equivalente a 100 mg de peróxido de benzoilo en acetonitrilo y diluir a 50 ml con el mismo solvente.

Solución estándar A - Transferir 1,0 ml de *Solución muestra* a un matraz aforado de 100 ml y completar a volumen con acetonitrilo. Transferir 1,0 ml de esta solución a un matraz aforado de 10 ml y completar a volumen con acetonitrilo.

Solución estándar B - Pesar exactamente alrededor de 30 mg de *Ácido benzoico*, transferir a un matraz aforado de 100 ml, disolver y completar a volumen con *Fase móvil*. Transferir 1,0 ml de esta solución a un matraz aforado de 10 ml y completar a volumen con *Fase móvil*.

Solución estándar C - Pesar exactamente alrededor de 50 mg de benzoato de etilo, transferir a un matraz aforado de 100 ml, disolver y completar a

volumen con *Fase móvil*. Transferir 1,0 ml de esta solución a un matraz aforado de 100 ml y completar a volumen con *Fase móvil*.

Solución estándar D - Pesar exactamente alrededor de 50 mg de benzaldehído, transferir a un matraz aforado de 100 ml, disolver y completar a volumen con *Fase móvil*. Transferir 1,0 ml de esta solución a un matraz aforado de 100 ml y completar a volumen con *Fase móvil*.

Solución estándar E - Pesar exactamente alrededor de 30 mg de *Ácido benzoico* y 30 mg de benzaldehído, transferir a un matraz aforado de 100 ml, disolver y completar a volumen con *Fase móvil*. Transferir 1,0 ml de esta solución a un matraz aforado de 10 ml y completar a volumen con *Fase móvil*.

Aptitud del sistema (ver 100. *Cromatografía*) - Cromatografiar la *Solución estándar E* y registrar las respuestas de los picos según se indica en *Procedimiento*: la resolución *R* entre los picos de ácido benzoico y benzaldehído no debe ser menor de 6.

Procedimiento - Inyectar por separado en el cromatógrafo volúmenes iguales (aproximadamente 20 µl) de la *Solución muestra* y las *Soluciones estándar A, B, C y D*, registrar los cromatogramas durante al menos dos veces el tiempo de retención del peróxido de benzoilo y medir la respuesta de todos los picos. Los tiempos de retención deben ser aproximadamente 28,4 minutos para peróxido de benzoilo, 4,3 minutos para ácido benzoico, 5,7 minutos para benzaldehído y 11,4 minutos para benzoato de etilo. En el cromatograma obtenido a partir de la *Solución muestra*, las respuestas de los picos correspondientes a benzaldehído, ácido benzoico y benzoato de etilo no deben ser mayores que las respuestas de los picos principales en los cromatogramas obtenidos con las *Soluciones estándar D* (0,25 %); *B* (1,5 %) y *C* (0,25 %), respectivamente. La respuesta de cualquier otra impureza en el cromatograma obtenido a partir de la *Solución muestra* no debe ser mayor a la respuesta del pico principal en el cromatograma obtenido con la *Solución estándar A* (0,1 %). Ignorar cualquier pico con una respuesta menor a 0,2 veces la respuesta del pico principal en el cromatograma obtenido con la *Solución estándar A* (0,02 %).

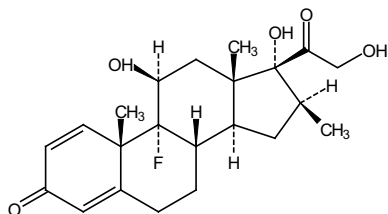
VALORACIÓN

Solución muestra - Pesar exactamente alrededor de 2,500 g de Peróxido de Benzoilo Hidratado, transferir a un matraz aforado de 100 ml, disolver con 75 ml de dimetilformamida y completar a volumen con el mismo solvente.

Procedimiento - A 5,0 ml de de la *Solución muestra* agregar 20 ml de acetona y 3 ml de una

solución al 50 % de ioduro de potasio y mezclar. Dejar reposar durante 1 minuto. Titular con tiosulfato de sodio 0,1 N (SV), empleando 1 ml de almidón (SR) como indicador hacia el final de la titulación. Realizar una determinación con un blanco y hacer las correcciones necesarias (ver 780. *Volumetría*). Cada ml de tiosulfato de sodio 0,1 N equivale a 12,11 mg de $C_{14}H_{10}O_4$.

BETAMETASONA



C₂₂H₂₉FO₅

PM: 392,5

378-44-9

Definición - Betametasona es 9-Fluoro-11β,17,21-trihidroxi-16β-metilpregna-1,4-dien-3,20-diona. Debe contener no menos de 97,0 por ciento y no más de 103,0 por ciento, calculado sobre la sustancia seca y debe cumplir con las siguientes especificaciones.

Caracteres generales - Polvo cristalino blanco o casi blanco. Inodoro. Funde aproximadamente a 240 °C, con descomposición. Moderadamente soluble en acetona, alcohol, dioxano y metanol; muy poco soluble en cloroformo y éter; insoluble en agua.

Presenta polimorfismo.

Sustancia de referencia - Betametasona SR-FA.

CONSERVACIÓN

En envases bien cerrados.

ENSAYOS

Identificación -

A - Absorción infrarroja <460>. *En suspensión*.

B - Examinar los cromatogramas obtenidos en *Valoración*. El tiempo de retención del pico principal en el cromatograma obtenido a partir de la *Preparación muestra* se debe corresponder con el obtenido en la *Preparación estándar*.

Determinación de la rotación óptica <170>

Rotación específica: Entre +118° y +126°, calculado sobre la sustancia seca.

Solución muestra: 5 mg por ml en metanol.

Pérdida por secado <680>

Secar 200 mg de Betametasona a 105 °C durante 3 horas: no debe perder más de 1,0 % de su peso.

Determinación del residuo de ignición <270>

No más de 0,2 %, empleando un crisol de platino.

Impurezas comunes <510>

Solución muestra y Solución estándar: emplear metanol como solvente.

Fase estacionaria: emplear una placa para cromatografía en placa delgada de alta eficiencia (ver 100. *Cromatografía*) recubierta con gel de sílice para cromatografía con indicador de fluorescencia. En caso de producirse interferencias en la placa, por la aparición de bandas a la altura de las posibles impurezas, efectuar una corrida con *Fase móvil*, evaporar el solvente, activar la placa durante 30 minutos a 105 °C y repetir el desarrollo, evaporación y activación antes de sembrar.

Fase móvil: diclorometano, éter dimetílico, metanol y agua (77:15:8:1,2).

Volumen de aplicación: 10 µl.

Revelador: luz ultravioleta a 254 nm.

Impurezas orgánicas volátiles <520> -

Método III. El límite para cloruro de metileno es 0,1 %.

Solvente: dimetilsulfóxido.

VALORACIÓN

Sistema cromatográfico - Emplear un equipo para cromatografía de líquidos con un detector ultravioleta ajustado a 240 nm y una columna de 25 cm × 4,6 mm con fase estacionaria constituida por octadecilsilano químicamente unido a partículas porosas de sílice de 3 a 10 µm de diámetro. El caudal debe ser aproximadamente 1,0 ml por minuto.

Fase móvil - Agua y acetonitrilo (63:37). Filtrar y desgasificar. Hacer los ajustes necesarios (ver *Aptitud del sistema* en 100. *Cromatografía*).

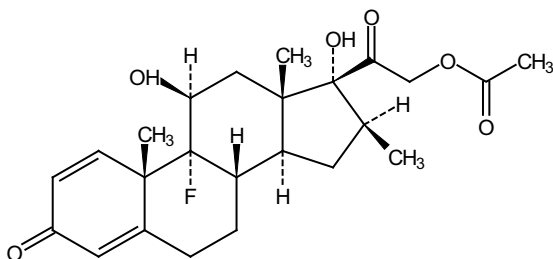
Preparación estándar - Pesar exactamente alrededor de 20 mg de Betametasona SR-FA y transferir a un matraz aforado de 100 ml. Agregar 60 ml de metanol, sonicar 10 minutos y llevar a volumen con el mismo solvente. Transferir 5,0 ml de esta solución a un matraz aforado de 25 ml y llevar a volumen con agua.

Preparación muestra - Proceder según se indica para la *Preparación estándar*.

Aptitud del sistema (ver 100. *Cromatografía*) - Cromatografiar la *Preparación estándar* y registrar las respuestas de los picos según se indica en *Procedimiento*: la desviación estándar relativa para inyecciones repetidas no debe ser mayor de 2,0 %.

Procedimiento - Inyectar por separado en el cromatógrafo volúmenes iguales (aproximadamente 10 µl) de la *Preparación muestra* y la *Preparación estándar*, registrar los cromatogramas y medir las respuestas de los picos principales. Calcular la cantidad de C₂₂H₂₉FO₅ en la porción de Betametasona en ensayo.

BETAMETASONA, ACETATO DE



$C_{24}H_{31}FO_6$

PM: 434,5

987-24-6

Definición - Acetato de Betametasona es 21-acetato de (11 β ,16 β)-9-Fluoro-11,17-dihidroxi-16-metilpregna-1,4-dieno-3,20-diona. Debe contener no menos de 97,0 por ciento y no más de 103,0 por ciento de $C_{24}H_{31}FO_6$, calculado sobre la sustancia anhidra y debe cumplir con las siguientes especificaciones.

Caracteres generales - Polvo blanco o casi blanco. Inodoro. Fácilmente soluble en acetona; soluble en alcohol y cloroformo; prácticamente insoluble en agua.

Presenta polimorfismo.

Sustancia de referencia - Acetato de Betametasona SR-FA.

CONSERVACIÓN

En envases de cierre perfecto.

ENSAYOS

Identificación

A - Absorción infrarroja <460>. *En suspensión*.

B - Examinar los cromatogramas obtenidos en *Valoración*. El tiempo de retención del pico principal en el cromatograma obtenido a partir de la *Preparación muestra* se debe corresponder con el obtenido en la *Preparación estándar*.

Determinación de la rotación óptica <170>

Rotación específica: Entre +120° y +128°.

Solución muestra: 10 mg por ml, en dioxano.

Determinación de agua <120>

Titulación volumétrica directa. No más de 4,0 %.

Determinación del residuo de ignición <270>

No más de 0,2 %, empleando un crisol de platino.

Impurezas comunes <510>

Solución muestra y *Solución estándar*: emplear metanol como solvente.

Fase móvil: tolueno y alcohol isopropílico (90:10), en una cámara sin equilibrar.

Volumen de aplicación: 10 μ l.

Revelador: 5.

VALORACIÓN

Sistema Cromatográfico - Emplear un equipo para cromatografía de líquidos con un detector ultravioleta ajustado a 254 nm y una columna de 30 cm \times 4 mm con fase estacionaria constituida por octadecilsilano químicamente unido a partículas porosas de sílice de 3 a 10 μ m de diámetro. El caudal debe ser aproximadamente 1,0 ml por minuto.

Fase móvil - Agua, acetonitrilo y ácido acético glacial (800:700:1,5). Filtrar y desgasificar. Hacer los ajustes necesarios (ver *Aptitud del sistema* en 100. *Cromatografía*).

Solución del estándar interno - Transferir 35 mg de *Progesterona* a un matraz aforado de 50 ml, completar a volumen con *Fase móvil* y mezclar.

Preparación estándar - Disolver una cantidad exactamente pesada de Acetato de Betametasona SR-FA en *Fase móvil* y diluir cuantitativamente con *Fase móvil* para obtener una solución de aproximadamente 0,5 mg por ml. Transferir 10,0 ml de esta solución a un matraz aforado de 50 ml, agregar 10,0 ml de *Solución del estándar interno*, completar a volumen con *Fase móvil* y mezclar para obtener una solución de aproximadamente 0,1 mg por ml.

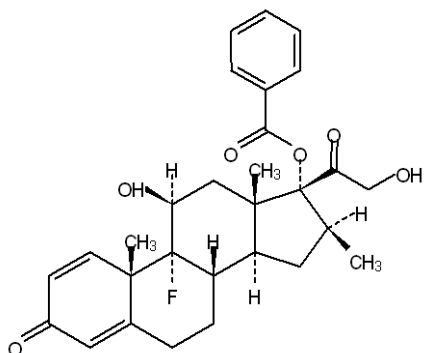
Preparación muestra - Pesar exactamente alrededor de 50 mg de Acetato de Betametasona, transferir a un matraz aforado de 100 ml, completar a volumen con *Fase móvil* y mezclar. Transferir 10,0 ml de esta solución a un matraz aforado de 50 ml, agregar 10,0 ml de *Solución del estándar interno*, completar a volumen con *Fase móvil* y mezclar.

Aptitud del sistema (ver 100. *Cromatografía*) - Cromatografiar la *Preparación estándar* y registrar las respuestas de los picos según se indica en *Procedimiento*: los tiempos de retención relativos deben ser aproximadamente 3 para progesterona y 1,0 para acetato de betametasona; la resolución *R* entre los picos de acetato de betametasona y progesterona no debe ser menor de 2; la desviación estándar relativa para inyecciones repetidas no debe ser mayor de 2,0 %.

Procedimiento - Inyectar por separado en el cromatógrafo volúmenes iguales (aproximadamente

25 μ l) de la *Preparación estándar* y la *Preparación muestra*, registrar los cromatogramas y medir las respuestas de los picos principales. Calcular la cantidad de $C_{24}H_{31}FO_6$ en la porción de Acetato de Betametasona en ensayo.

BETAMETASONA, BENZOATO DE



$C_{29}H_{33}FO_6$

PM: 496,6

22298-29-9

Definición - Benzoato de Betametasona es 17-Benzoato de (11 β ,16 β)-9-fluoro-11,21-dihidroxi-16-metilpregna-1,4-dieno-3,20-diona. Debe contener no menos de 98,0 por ciento y no más de 102,0 por ciento de $C_{29}H_{33}FO_6$, calculado sobre la sustancia seca y debe cumplir con las siguientes especificaciones.

Caracteres generales - Polvo blanco o casi blanco. Funde aproximadamente a 220 °C, con descomposición. Soluble en alcohol, cloroformo y metanol; insoluble en agua.

Sustancia de referencia - Benzoato de Betametasona SR-FA.

CONSERVACIÓN

En envases de cierre perfecto.

ENSAYOS

Identificación

A - Absorción infrarroja <460>. *En suspensión*.

B - Examinar los cromatogramas obtenidos en *Valoración*. El tiempo de retención del pico principal en el cromatograma obtenido a partir de la *Preparación muestra* se debe corresponder con el obtenido con la *Preparación estándar*.

Determinación de la rotación óptica <170>

Rotación específica: Entre +60° y +66°.

Solución muestra: 40 mg por ml, en dioxano.

Pérdida por secado <680>

Secar 200 mg de Benzoato de Betametasona a 105 °C durante 3 horas: no debe perder más de 0,5 % de su peso.

Esteroides relacionados

Fase estacionaria - Emplear una placa para cromatografía en capa delgada (ver 100. *Cromatografía*) recubierta con gel de sílice para cromatografía con indicador de fluorescencia, de 0,25 mm de espesor.

Fase móvil - Tolueno, acetona y metanol (75:25:4).

Solución estándar - Disolver una cantidad exactamente pesada de Benzoato de Betametasona SR-FA en metanol para obtener una solución de aproximadamente 5 mg por ml.

Solución estándar diluida - Diluir una porción de la *Solución estándar* cuantitativamente y en etapas con metanol para obtener una solución de aproximadamente 100 μ g por ml.

Solución muestra - Pesar exactamente alrededor de 100 mg de Benzoato de Betametasona y disolver en 5 ml de metanol.

Procedimiento - Aplicar por separado sobre la placa 10 μ l de *Solución estándar*, 10 μ l de *Solución estándar diluida* y 10 μ l de *Solución muestra*. Dejar secar las aplicaciones y desarrollar los cromatogramas hasta que el frente del solvente haya recorrido aproximadamente tres cuartas partes de la longitud de la placa. Retirar la placa de la cámara, marcar el frente del solvente y dejar secar al aire. Examinar bajo luz ultravioleta a 254 nm: el valor de R_f de la mancha principal en el cromatograma obtenido a partir de la *Solución muestra* se debe corresponder con el obtenido con la *Solución estándar*; y la *Solución muestra* no debe presentar más de tres manchas adicionales, cuya intensidad y tamaño no debe ser mayor a los de la mancha obtenida con la *Solución estándar diluida*.

VALORACIÓN

Sistema cromatográfico - Emplear un equipo para cromatografía de líquidos con un detector ultravioleta ajustado a 254 nm y una columna de 30 cm \times 4 mm con fase estacionaria constituida por octadecilsilano químicamente unido a partículas porosas de sílice de 5 μ m diámetro. El caudal debe ser aproximadamente 1,0 ml por minuto.

Fase móvil - Acetonitrilo y agua (60:40). Filtrar y desgasificar. Hacer los ajustes necesarios (ver *Aptitud del sistema* en 100. *Cromatografía*).

Solución del estándar interno - Preparar una solución de *Dipropionato de Betametasona* en metanol de aproximadamente 0,6 mg por ml.

Preparación estándar - Disolver una cantidad exactamente pesada de Benzoato de Betametasona SR-FA en metanol para preparar una solución de aproximadamente 0,6 mg por ml. Mezclar 5,0 ml de esta solución y 10,0 ml de la *Solución del estándar interno* para obtener una solución de aproxima-

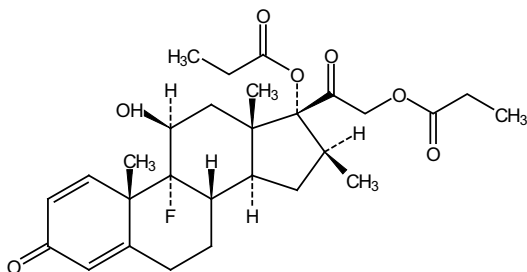
damente 0,2 mg de Benzoato de Betametasona por ml.

Preparación muestra - Pesar exactamente alrededor de 60 mg de Benzoato de Betametasona, transferir a un matraz aforado de 100 ml, completar a volumen con metanol y mezclar. Mezclar 5,0 ml de esta solución y 10,0 ml de la *Solución del estándar interno*.

Aptitud del sistema (ver 100. *Cromatografía*) - Cromatografiar la *Preparación estándar* y registrar las respuestas de los picos según se indica en *Procedimiento*: la resolución *R* entre los picos de benzoato de betametasona y del estándar interno no debe ser menor de 3; la desviación estándar relativa para inyecciones repetidas no debe ser mayor de 2,0 %.

Procedimiento - Inyectar por separado en el cromatógrafo volúmenes iguales (aproximadamente 15 μ l) de la *Preparación estándar* y la *Preparación muestra*, registrar los cromatogramas y medir las respuestas de los picos principales. Calcular la cantidad en mg de $C_{29}H_{33}FO_6$ en la porción de Benzoato de Betametasona en ensayo.

BETAMETASONA, DIPROPIONATO DE



$C_{28}H_{37}FO_7$

PM: 504,6

5593-20-4

Definición - Dipropionato de Betametasona es 17,21-Dipropionato de (11 β ,16 β)-9-fluoro-11,17,21-trihidroxi-16-metilpregna-1,4-dien-3,20-diona. Debe contener no menos de 97,0 por ciento y no más de 103,0 por ciento de $C_{28}H_{37}FO_7$, calculado sobre la sustancia seca y debe cumplir con las siguientes especificaciones.

Caracteres generales - Polvo blanco o casi blanco. Inodoro. Fácilmente soluble en acetona y cloroformo; moderadamente soluble en alcohol; insoluble en agua.

Sustancia de referencia - Dipropionato de Betametasona SR-FA.

CONSERVACIÓN

En envases bien cerrados.

ENSAYOS

Identificación

A - Absorción infrarroja <460>. *En suspensión.*

B - Examinar los cromatogramas obtenidos en *Valoración*. El tiempo de retención del pico principal en el cromatograma obtenido a partir de la *Preparación muestra* se debe corresponder con el obtenido en la *Preparación estándar*.

Determinación de la rotación óptica <170>

Rotación específica: Entre +63° y +70°.

Solución muestra: 10 mg por ml, en dioxano.

Pérdida por secado <680>

Secar 200 mg de Dipropionato de Betametasona a 105 °C durante 3 horas: no debe perder más de 1,0 % de su peso.

Pureza Cromatográfica

Sistema cromatográfico - Emplear un equipo para cromatografía de líquidos con un detector ultravioleta ajustado a 254 nm y una columna de

15 cm \times 4,6 mm con fase estacionaria constituida por octadecilsilano químicamente unido a partículas porosas de sílice de 3 a 10 μ m de diámetro. El caudal debe ser aproximadamente 1,0 ml por minuto.

Fase móvil - Acetonitrilo y agua (65:35). Filtrar y desgasificar. Hacer los ajustes necesarios (ver *Aptitud del sistema* en 100. *Cromatografía*).

Solución de aptitud del sistema - Disolver una cantidad exactamente pesada de Dipropionato de Betametasona SR-FA y Valerato de Betametasona en *Fase móvil* para obtener una solución con concentraciones de 0,05 mg de cada uno por ml.

Solución muestra - Pesar exactamente alrededor de 3,0 mg de Dipropionato de Betametasona y transferir a un matraz aforado de 10 ml. Completar a volumen con *Fase móvil* y agitar hasta disolver.

Aptitud del sistema (ver 100. *Cromatografía*) - Cromatografiar la *Solución de aptitud del sistema* y registrar las respuestas de los picos según se indica en *Procedimiento*: la resolución *R* entre los picos de valerato de betametasona y dipropionato de betametasona no debe ser menor de 4; la eficiencia de la columna no debe ser menor de 8.000 platos teóricos.

Procedimiento - Inyectar en el cromatógrafo aproximadamente 10 μ l de la *Solución muestra*, registrar el cromatograma y medir las respuestas de todos los picos. Calcular el porcentaje de cada impureza en la porción de Dipropionato de Betametasona en ensayo. No debe contener más de 1,0 % de cada impureza individual y la suma de todas las impurezas no debe ser mayor de 2,0 %.

Determinación del residuo de ignición <270>

No más de 0,2 %, empleando un crisol de platino.

VALORACIÓN

Sistema cromatográfico - Emplear un equipo para cromatografía de líquidos con un detector ultravioleta ajustado a 254 nm y una columna de 30 cm \times 4 mm con fase estacionaria constituida por octadecilsilano químicamente unido a partículas porosas de sílice de 3 a 10 μ m de diámetro.

Fase móvil - Acetonitrilo y Agua (50:50). Filtrar y desgasificar. Hacer los ajustes necesarios (ver *Aptitud del sistema* en 100. *Cromatografía*).

Diluyente - Ácido acético y metanol (1 en 1.000).

Preparación estándar - Preparar una solución de Dipropionato de Betametasona SR-FA en *Diluyente* de aproximadamente 0,3 mg por ml.

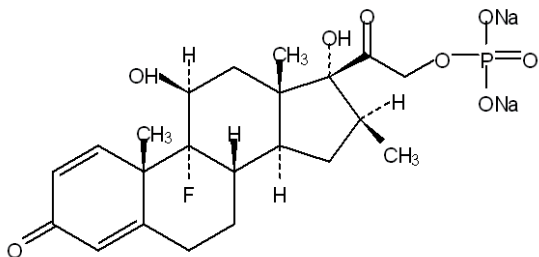
Preparación muestra - Pesar exactamente alrededor de 60 mg de Dipropionato de Betametasona. Diluir cuantitativamente y en etapas con *Diluyente*

para obtener una solución de aproximadamente 0,3 mg por ml.

Aptitud del sistema (ver 100. *Cromatografía*) - Cromatografiar la *Preparación estándar* y registrar las respuestas de los picos según se indica en *Procedimiento*: la desviación estándar relativa para inyecciones repetidas no debe ser mayor de 2,0 %.

Procedimiento - Inyectar por separado en el cromatógrafo volúmenes iguales (aproximadamente 10 μ l) de la *Preparación muestra* y la *Preparación estándar*, registrar los cromatogramas y medir las respuestas de los picos principales. Calcular la cantidad de $C_{28}H_{37}FO_7$ en la porción de Dipropionato de Betametasona en ensayo.

BETAMETASONA, FOSFATO SÓDICO DE



$C_{22}H_{28}FNa_2O_8P$

PM: 516,4

151-73-5

Definición - Fosfato Sódico de Betametasona es 21-Fosfato disódico de (11 β ,16 β)-9-fluoro-11,17,21-trihidroxi-16-metilpregna-1,4-dieno-3,20-diona. Debe contener no menos de 97,0 por ciento y no más de 103,0 por ciento de $C_{22}H_{28}FNa_2O_8P$, calculado sobre la sustancia anhidra y debe cumplir con las siguientes especificaciones.

Caracteres generales - Polvo blanco o casi blanco. Inodoro e higroscópico. Fácilmente soluble en agua y metanol; prácticamente insoluble en acetona y cloroformo.

Presenta polimorfismo.

Sustancia de referencia - Fosfato Sódico de Betametasona SR-FA.

CONSERVACIÓN

En envases de cierre perfecto.

ENSAYOS

Identificación

A - Absorción infrarroja <460>. *En suspensión*.

B - Examinar los cromatogramas obtenidos en *Valoración*. El tiempo de retención del pico principal en el cromatograma obtenido a partir de la *Preparación muestra* se debe corresponder con el obtenido en la *Preparación estándar*.

C - Someter a ignición a 800 °C (ver 270. *Determinación del residuo de ignición*): el residuo debe responder a los ensayos para *Sodio* <410> y para *Fosfato* <410>.

Determinación de la rotación óptica <170>

Rotación específica: Entre +99° y +105°.

Solución muestra: 10 mg por ml, en agua.

Determinación de agua <120>

Titulación volumétrica directa. No más de 10,0 %.

Fosfato inorgánico

Solución estándar de fosfato - Disolver 143,3 mg de fosfato monobásico de potasio anhidro y previamente secado, en agua para obtener un volumen final de 1 litro. Esta solución contiene el equivalente a 0,10 mg de fosfato por ml.

Reactivo para fosfato A - Disolver 5 g de molibdato de amonio en ácido sulfúrico 1 N para obtener un volumen final de 100 ml.

Reactivo para fosfato B - Disolver 350 mg de sulfato de *p*-metilaminofenol en 50 ml de agua, agregar 20 g de bisulfito de sodio, mezclar hasta disolución y diluir con agua a 100 ml.

Solución muestra - Pesar exactamente alrededor de 50 mg de Fosfato Sódico de Betametasona y transferir a un matraz aforado de 25 ml. Disolver en una mezcla de 10 ml de agua y 5 ml de ácido sulfúrico 2 N, calentando si fuera necesario. Agregar 1 ml de *Reactivo para fosfato A* y 1 ml de *Reactivo para fosfato B*, completar a volumen con agua, mezclar y dejar reposar a temperatura ambiente durante 30 minutos.

Solución estándar - Preparar según se indica para *Solución muestra*, pero empleando 5,0 ml de *Solución estándar de fosfato* en lugar de 50 mg de Fosfato Sódico de Betametasona.

Procedimiento - Determinar concomitantemente las absorbancias de ambas soluciones en celdas de 1 cm, a la longitud de onda de máxima absorción, aproximadamente 730 nm, con un espectrofotómetro, empleando agua como blanco. La absorbancia de la *Solución muestra* no debe ser mayor que la obtenida con la *Solución estándar* (1,0 %).

Límite de betametasona libre

Solución muestra - Pesar exactamente alrededor de 25,0 mg de Fosfato Sódico de Betametasona y disolver en 25,0 ml de agua. Transferir 5,0 ml de esta solución a una ampolla de decantación y extraer con tres porciones de 25 ml de cloroformo. Filtrar cada extracto a través de una torunda de algodón saturada con cloroformo y combinar los filtrados. Evaporar el cloroformo en un evaporador rotatorio hasta sequedad y disolver el residuo en metanol a 25,0 ml.

Solución blanco - Transferir 5,0 ml de agua a una ampolla de decantación y proceder según se indica para *Solución muestra*. La solución metanólica obtenida es la *Solución blanco*.

Procedimiento - Determinar la absorbancia de la *Solución muestra* en una celda de 1 cm, a la longitud de onda de máxima absorción, aproximadamente 239 nm, con un espectrofotómetro, empleando *Solución blanco* como blanco. Calcular la cantidad en mg de betametasona libre en la porción de Fosfato Sódico de Betametasona en ensayo, multi-

plicando el valor de absorbancia obtenido para la *Solución muestra* por 3,125. No debe contener más de 250 µg (1,0 %) de betametasona libre.

VALORACIÓN

Sistema cromatográfico - Emplear un equipo para cromatografía de líquidos con un detector ultravioleta ajustado a 254 nm y una columna de 30 cm × 3,9 mm con fase estacionaria constituida por octadecilsilano químicamente unido a partículas porosas de sílice de 3 a 10 µm de diámetro. El caudal debe ser aproximadamente 1,5 ml por minuto.

Fase móvil - Metanol y fosfato monobásico de potasio 0,07 M (3:2). Filtrar y desgasificar. Hacer los ajustes necesarios (ver *Aptitud del sistema* en 100. *Cromatografía*).

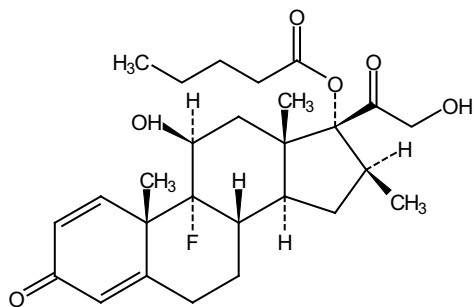
Preparación estándar - Transferir una cantidad exactamente pesada de Fosfato Sódico de Betametasona SR-FA a un matraz aforado de 100 ml. Disolver en una mezcla de metanol y agua (3:2) y diluir cuantitativamente y en etapas, si fuera necesario, con la misma mezcla para obtener una solución de aproximadamente 0,17 mg de Fosfato Sódico de Betametasona por ml.

Preparación muestra - Pesar exactamente alrededor de 34 mg de Fosfato Sódico de Betametasona, transferir a un matraz aforado de 200 ml, completar a volumen con una mezcla de metanol y agua (3:2) y mezclar.

Aptitud del sistema (ver 100. *Cromatografía*) - Cromatografiar la *Preparación estándar* y registrar las respuestas de los picos según se indica en *Procedimiento*: el factor de asimetría no debe ser mayor de 2; la desviación estándar relativa para inyecciones repetidas no debe ser mayor de 3,0 %.

Procedimiento - Inyectar por separado en el cromatógrafo volúmenes iguales (aproximadamente 20 µl) de la *Preparación muestra* y la *Preparación estándar*, registrar los cromatogramas y medir las respuestas de los picos principales. Calcular la cantidad de $C_{22}H_{28}FNa_2O_8P$ en la porción de Fosfato Sódico de Betametasona.

BETAMETASONA, VALERATO DE



$C_{27}H_{37}FO_6$

PM: 476,6

2152-44-5

Definición - Valerato de Betametasona es 17-Valerato de (11 β ,16 β)-9-fluoro-11,17,21-trihidroxi-16-metilpregna-1,4-dien-3,20-diona. Debe contener no menos de 97,0 por ciento y no más de 103,0 por ciento de $C_{27}H_{37}FO_6$, calculado sobre la sustancia seca y debe cumplir con las siguientes especificaciones.

Caracteres generales - Polvo cristalino blanco o casi blanco. Inodoro. Fácilmente soluble en acetona y cloroformo; soluble en alcohol; moderadamente soluble en benceno y éter; prácticamente insoluble en agua.

Presenta polimorfismo.

Sustancia de referencia - Valerato de Betametasona SR-FA.

CONSERVACIÓN

En envases de cierre perfecto.

ENSAYOS

Identificación

A - Absorción infrarroja <460>. *En suspensión.*

B - Examinar los cromatogramas obtenidos en *Valoración*. El tiempo de retención del pico principal en el cromatograma obtenido a partir de la *Preparación muestra* se debe corresponder con el obtenido en la *Preparación estándar*.

Determinación de la rotación óptica <170>

Rotación específica: Entre +75° y +82°.

Solución muestra: 10 mg por ml, en dioxano.

Pérdida por secado <680>

Secar 200 mg de Valerato de Betametasona a 105 °C durante 3 horas: no debe perder más de 0,5 % de su peso.

Determinación del residuo de ignición <270>

No más de 0,2 %, empleando un crisol de platino.

Pureza cromatográfica

Sistema cromatográfico - Emplear un equipo para cromatografía de líquidos con un detector ultravioleta ajustado a 254 nm y una columna de 15 cm \times 4,6 mm con fase estacionaria constituida por octadecilsilano químicamente unido a partículas porosas de sílice de 3 a 10 μ m de diámetro. El caudal debe ser aproximadamente 1,0 ml por minuto.

Fase móvil - Acetonitrilo, agua y ácido acético glacial (550:450:1). Filtrar y desgasificar. Hacer los ajustes necesarios (ver *Aptitud del sistema en 100. Cromatografía*).

Solución muestra - Pesar exactamente alrededor de 4 mg de Valerato de Betametasona y transferir a un matraz aforado de 10 ml. Completar a volumen con *Fase móvil* y mezclar.

Aptitud del sistema (ver 100. *Cromatografía*) - Cromatografiar la *Solución muestra* y registrar las respuestas de los picos según se indica en *Procedimiento*: la resolución *R* entre el valerato de betametasona y cualquier impureza no debe ser menor de 1,5; la eficiencia de la columna no debe ser menor de 9.000 platos teóricos.

Procedimiento - Inyectar en el cromatógrafo aproximadamente 10 μ l de la *Solución muestra*, registrar el cromatograma y medir las respuestas de todos los picos. Calcular el porcentaje de cada impureza en la porción de Valerato de Betametasona en ensayo, en relación a la sumatoria de las respuestas de todos los picos. No debe contener más de 1,0 % de cada impureza individual y la suma de todas la impurezas no debe ser mayor de 2,0 %.

VALORACIÓN

Sistema cromatográfico - Emplear un equipo para cromatografía de líquidos con un detector ultravioleta ajustado a 254 nm y una columna de 30 cm \times 4 mm con fase estacionaria constituida por octadecilsilano químicamente unido a partículas porosas de sílice de 3 a 10 μ m de diámetro. El caudal debe ser aproximadamente 1,2 ml por minuto.

Fase móvil - Acetonitrilo y agua (3:2). Filtrar y desgasificar. Hacer los ajustes necesarios (ver *Aptitud del sistema en 100. Cromatografía*).

Diluyente - Ácido acético glacial en metanol (1 en 1.000).

Solución del estándar interno - Pesar exactamente alrededor de 40 mg de *Dipropionato de Betametasona*, transferir a un matraz aforado de

100 ml, completar a volumen con *Diluyente* y mezclar.

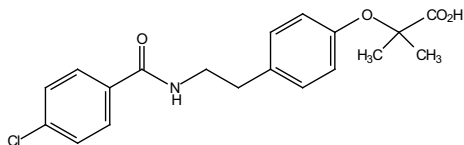
Preparación estándar - Pesar exactamente alrededor de 30 mg de Valerato de Betametasona SR-FA y transferir a un matraz aforado de 50 ml. Agregar *Diluyente*, sonicar hasta disolución y completar a volumen con *Diluyente* y mezclar. Transferir 5,0 ml de esta solución a un recipiente apropiado con tapa, agregar 10,0 ml de *Solución del estándar interno* y mezclar para obtener una solución de aproximadamente 0,2 mg de Valerato de Betametasona SR-FA por ml.

Preparación muestra - Pesar exactamente alrededor de 60 mg de Valerato de Betametasona y transferir a un matraz aforado de 100 ml. Completar a volumen con *Diluyente* y mezclar. Transferir 5,0 ml de esta solución a un recipiente apropiado con tapa, agregar 10,0 ml de *Solución del estándar interno* y mezclar.

Aptitud del sistema (ver 100. *Cromatografía*) - Cromatografiar la *Preparación estándar* y registrar las respuestas de los picos según se indica en *Procedimiento*: los tiempos de retención relativos deben ser aproximadamente 1,7 para dipropionato de beclometasona y 1,0 para valerato de betametasona; la resolución *R* entre los picos de valerato de betametasona y dipropionato de beclometasona no debe ser menos de 4,5; la desviación estándar relativa para inyecciones repetidas no debe ser mayor de 2,0 %.

Procedimiento - Inyectar por separado en el cromatógrafo volúmenes iguales (aproximadamente 10 μ l) de la *Preparación estándar* y la *Preparación muestra*, registrar los cromatogramas y medir las respuestas de los picos principales. Calcular la cantidad de $C_{27}H_{37}FO_6$ en la porción de Valerato de Betametasona en ensayo.

BEZAFIBRATO



$C_{19}H_{20}ClNO_4$ PM: 361,8 41859-67-0

Definición - Bezafibrato es Ácido 2-[4-[2-[(4-clorobenzoyl)amino]etil]fenoxi]-2-metilpropanoico. Debe contener no menos de 98,0 por ciento y no más de 102,0 por ciento de $C_{19}H_{20}ClNO_4$, calculado sobre la sustancia seca y debe cumplir con las siguientes especificaciones.

Caracteres generales - Polvo blanco o casi blanco. Se disuelve en soluciones diluidas de hidróxidos alcalinos. Fácilmente soluble en dimetilformamida; moderadamente soluble en acetona y alcohol; prácticamente insoluble en agua. Presenta polimorfismo.

Sustancia de referencia - Bezafibrato SR-FA.

CONSERVACIÓN

En envases bien cerrados.

ENSAYOS

Identificación

A - Absorción infrarroja <460>. *En fase sólida*. [NOTA: si aparecen diferencias entre los espectros, disolver la muestra y la *Sustancia de referencia* por separado en metanol y evaporar hasta sequedad. Secar los residuos al vacío a 80 °C durante 1 hora y repetir el ensayo sobre los residuos].

B - Aplicar la siguiente técnica cromatográfica.

Fase estacionaria - Emplear una placa para cromatografía en capa delgada (ver 100. *Cromatografía*) recubierta con gel de sílice para cromatografía con indicador de fluorescencia, de 0,25 mm de espesor.

Fase móvil - Xileno, metil etil cetona y ácido acético glacial (60:30:2,7).

Solución muestra - Disolver 10 mg de Bezafibrato en metanol y diluir hasta 5 ml con el mismo solvente.

Solución estándar - Disolver 10 mg de Bezafibrato SR-FA en metanol y diluir hasta 5 ml con el mismo solvente.

Procedimiento - Aplicar por separado sobre la placa 5 µl de la *Solución muestra* y 5 µl de la *Solución estándar*. Dejar secar las aplicaciones y desarrollar los cromatogramas hasta que el frente del solvente haya recorrido aproximadamente tres cuartas partes de la longitud de la placa. Retirar la

placa de la cámara, marcar el frente del solvente y secar a 120 °C durante 15 minutos. Examinar la placa bajo luz ultravioleta a 254 nm: el valor de R_f de la mancha principal en el cromatograma obtenido a partir de la *Solución muestra* se debe corresponder con obtenido con la *Solución estándar*.

Determinación del residuo de ignición <270>

No más de 0,1 %.

Pérdida por secado <680>

Secar en estufa a 105 °C hasta peso constante: no debe perder más de 0,5 % de su peso.

Sustancias relacionadas

Sistema cromatográfico - Emplear un equipo para cromatografía de líquidos con un detector ultravioleta ajustado a 228 nm y una columna de 12,5 cm × 4 mm con fase estacionaria constituida por octadecilsilano químicamente unido a partículas porosas de sílice de 3 a 10 µm de diámetro. El caudal debe ser aproximadamente 1 ml por minuto.

Fase móvil - Metanol y una solución de fosfato monobásico de potasio de aproximadamente 2,72 g/l, previamente ajustada a pH 2,3 con ácido fosfórico (60:40). Filtrar y desgasificar. Hacer los ajustes necesarios (ver *Aptitud de sistema* en 100. *Cromatografía*).

Solución muestra - Pesar exactamente alrededor de 50 mg de Bezafibrato, transferir a un matraz aforado de 100 ml, disolver en *Fase móvil*, completar a volumen con el mismo solvente y mezclar.

Solución estándar A - Transferir 10,0 ml de la *Solución muestra* a un matraz aforado de 100 ml, completar a volumen con *Fase móvil* y mezclar. Transferir 5,0 ml de esta solución a un matraz aforado de 100 ml y completar a volumen con *Fase móvil*.

Solución estándar B - Transferir 5,0 ml de la *Solución estándar A* a un matraz aforado de 50 ml y completar a volumen con *Fase móvil*.

Solución estándar C - A 1 ml de *Solución muestra* agregar 1 ml de ácido clorhídrico 0,1 N y evaporar hasta sequedad. Disolver el residuo con 20 ml de *Fase móvil*.

Aptitud del sistema (ver 100. *Cromatografía*) - Cromatografiar la *Solución estándar C* y registrar las respuestas de los picos según se indica en *Procedimiento*: la resolución R entre los dos picos principales no debe ser menor de 5,0. Cromatografiar la *Solución estándar B* y registrar las respuestas de los picos según se indica en *Procedimiento*: la relación señal-ruido del pico principal no debe ser menor de 5.

Procedimiento - Inyectar por separado en el cromatógrafo volúmenes iguales (aproximadamente 20 µl) de la *Solución muestra* y de las *Soluciones*

estándar A, B y C y registrar los cromatogramas el tiempo necesario para detectar el pico del éster, el cual dependiendo de la ruta de síntesis, puede ser la impureza C, D o E. Los tiempos de retención deben ser: aproximadamente 3 minutos para [4-cloro-*N*-[2-(4-hidroxifenil)etil]benzamida] (impureza A); 3,5 minutos para ácido 4-clorobenzoico (impureza B); 6 minutos para Bezafibrato; 9 minutos para metil [2-[4-[2-[(4-clorobenzoil)amino]etil]fenoxi]-2-metilpropanoato (impureza C); 14 minutos para [etil 2-[4-[2-[(4-clorobenzoil)amino]etil]fenoxi]]-2-metilpropanoato] (impureza D) y 37 minutos para butil-2-[4-[2-[(4-clorobenzoil)amino]etil]fenoxi]]-2-metilpropanoato (impureza E). Medir las respuestas de todos los picos: en el cromatograma obtenido a partir de la *Solución muestra*, ninguna respuesta debe ser mayor a la respuesta del pico principal en el cromatograma obtenido con la *Solución estándar A* (0,5 %); a excepción del pico principal, la suma de las respuestas de todos los picos no debe ser mayor a 1,5 veces la respuesta del pico principal obtenido con la *Solución estándar A* (0,75 %). Ignorar cualquier pico con una respuesta menor de 0,1 vez la respuesta del pico principal en el cromatograma obtenido con la *Solución estándar A*.

Límite de cloruro

Solución muestra - Disolver 1,0 g de Bezafibrato en dimetilformamida y diluir a 20 ml con el mismo solvente. Transferir 10 ml de esta solución a un matraz aforado de 50 ml y completar a volumen con agua. Filtrar la suspensión resultante a través de un filtro húmedo, previamente lavado con agua hasta que esté libre de cloruros y filtrar.

Procedimiento - A 15 ml de *Solución muestra* agregar 1 ml de ácido nítrico al 12,5 %. Transferir esta mezcla a un tubo de Nessler que contenga 1 ml de nitrato de plata (SR) y proteger de la luz. Proceder del mismo modo con un control preparado a partir de 6 ml de agua y 9 ml de solución de cloruro (5 ppm) (SL) y examinar los tubos lateralmente sobre fondo negro. Luego de 5 minutos, si la *Solución muestra* presenta opalescencia, esta no debe ser más intensa que la del control (300 ppm).

Metales pesados <590>

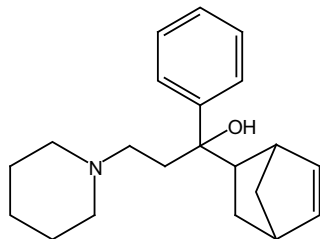
Método VI. Preparar la *Solución muestra* a partir de 2,0 g de Bezafibrato y la *Solución estándar* a partir de 2 ml de *Solución estándar de plomo* (10 ppm): no más de 0,001 %.

VALORACIÓN

Pesar exactamente alrededor de 300 mg de Bezafibrato, disolver en 50 ml de una mezcla de alcohol y agua (75:25) y titular con hidróxido de sodio 0,1 N (SV), empleando 0,1 ml de fenolftaleína

(SR1) como indicador, hasta color rosa. Realizar una determinación con un blanco y hacer las correcciones necesarias (ver 780. *Volumetría*). Cada ml de hidróxido de sodio 0,1 N equivale a 36,18 mg de $C_{19}H_{20}ClNO_4$.

BIPERIDENO



$C_{21}H_{29}NO$ PM: 311,5 514-65-8

Definición - Biperideno es α -Biciclo[2.2.1]hept-5-en-2-il- α -fenil-1-piperidinopropanol. Debe contener no menos de 98,0 por ciento y no más de 101,0 por ciento de $C_{21}H_{29}NO$, calculado sobre la sustancia seca y debe cumplir con las siguientes especificaciones.

Caracteres generales - Polvo cristalino blanco, prácticamente inodoro. Fácilmente soluble en cloroformo; moderadamente soluble en alcohol; prácticamente insoluble en agua.

Sustancia de referencia - Biperideno SR-FA.

CONSERVACIÓN

En envases inactivos bien cerrados.

ENSAYOS

Identificación

A - Absorción infrarroja <460>. *En fase sólida.*

B - Absorción ultravioleta <470>

Pesar exactamente alrededor de 180 mg de Biperideno y transferir a un matraz aforado de 200 ml. Agregar 1 ml de ácido láctico, completar a volumen con agua y mezclar. Las absorbancias, calculadas sobre la sustancia seca, a la longitud de onda de máxima absorción, aproximadamente 257 nm, no deben diferir en más de 3,0 %.

C - Disolver 20 mg de Biperideno en 5 ml de ácido fosfórico: se debe desarrollar color verde.

D - Disolver 200 mg de Biperideno en 80 ml de agua con 0,5 ml de ácido clorhídrico 3 N, calentando, si fuera necesario para favorecer la disolución, y enfriar. A 5 ml de esta solución agregar 1 gota de ácido clorhídrico y varias gotas de cloruro mercuríco (SR): se debe formar un precipitado blanco. A una segunda porción de 5 ml de la solución original, agregar bromo (SR) gota a gota: se debe formar un precipitado amarillo que se debe disolver por agitación y luego de agregar más gotas de bromo (SR): se debe formar un precipitado permanente.

Determinación del punto de fusión <260>

Método I. Entre 112 y 116 °C.

Pérdida por secado <680>

Secar a 105 °C durante 3 horas: no debe perder más de 1,0 % de su peso.

Determinación del residuo de ignición <270>

No más de 0,1 %.

Impurezas comunes <510>

Solución muestra y *Solución estándar*: emplear metanol como solvente.

Fase móvil: metanol e hidróxido de amonio (100:1,5).

Revelador: 17.

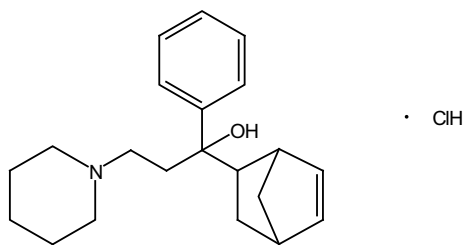
Impurezas orgánicas volátiles <520>

Método II.

VALORACIÓN

Pesar exactamente alrededor de 500 mg de Biperideno, disolver en 20 ml de benceno, agregar 2 gotas de cristal violeta (SR) y titular con ácido perclórico 0,1 N (SV) hasta punto final azul. Realizar una determinación con un blanco y hacer las correcciones necesarias (ver 780. *Volumetría*). Cada ml de ácido perclórico 0,1 N equivale a 31,15 mg de $C_{21}H_{29}NO$.

BIPERIDENO, CLORHIDRATO DE



$C_{21}H_{29}NO \cdot HCl$ PM: 347,9 1235-82-1

Definición - Clorhidrato de Biperideno es Clorhidrato de α -Biciclo[2.2.1] hept-5-en-2-il- α -fenil-1-piperidinopropanol. Debe contener no menos de 98,0 por ciento y no más de 101,0 por ciento de $C_{21}H_{29}NO \cdot HCl$, calculado sobre la sustancia seca y debe cumplir con las siguiente especificaciones.

Caracteres generales - Polvo cristalino blanco, prácticamente inodoro. Funde aproximadamente a 275 °C, con descomposición. Ópticamente inactivo. Moderadamente soluble en metanol; poco soluble en agua, alcohol, cloroformo y éter.

Sustancia de referencia - Clorhidrato de Biperideno SR-FA.

CONSERVACIÓN

En envases inactínicos bien cerrados.

ENSAYOS

Identificación

A - Absorción infrarroja <460>. *En fase sólida.*

B - Absorción ultravioleta <470>

Solvente: metanol.

Concentración: 1 mg por ml.

Las absorptividades a 257 nm, calculadas sobre la sustancia seca, no deben diferir en más de 3,0 %.

C - Debe cumplir con el ensayo de *Identificación C* en *Biperideno*.

D - A 5 ml de una solución de Clorhidrato de Biperideno 1 en 500, agregar bromo (SR) gota a gota: se debe formar un precipitado amarillo que se disuelve por agitación. El agregado de una mayor cantidad de bromo (SR) debe producir un precipitado que no se disuelve por agitación.

E - Una porción de 5 ml de una solución de Clorhidrato de Biperideno 1 en 500 debe responder a los ensayos para *Cloruro* <410>.

Pérdida por secado <680>

Secar a 105 °C durante 3 horas: no debe perder más de 0,5 % de su peso.

Impurezas comunes <510>

Proceder según se indica en *Impurezas comunes* en *Biperideno*.

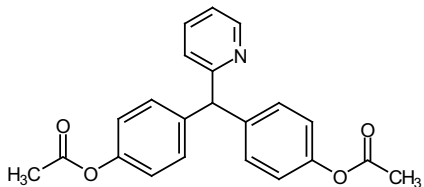
Impurezas orgánicas volátiles <520>

Método II.

VALORACIÓN

Pesar exactamente alrededor de 500 mg de Clorhidrato de Biperideno y disolver en 80 ml de ácido acético glacial, calentando ligeramente, si fuera necesario, para favorecer la disolución. Enfriar, agregar 1 gota de cristal violeta (SR), 10 ml de acetato mercúrico (SR) y titular con ácido perclórico 0,1 N (SV) hasta punto final azul. Realizar una determinación con un blanco y hacer las correcciones necesarias (ver 780. *Volumetría*). Cada ml de ácido perclórico 0,1 N equivale a 34,79 mg de $C_{21}H_{29}NO \cdot HCl$.

BISACODILO



$C_{22}H_{19}NO_4$

PM: 361,4

603-50-9

Definición - Bisacodilo es Diacetato de 4,4'-(2-piridilmetil)bisfenol. Debe contener no menos de 98,0 por ciento y no más de 101,0 por ciento de $C_{22}H_{19}NO_4$, calculado sobre la sustancia seca y debe cumplir con las siguientes especificaciones.

Caracteres generales - Polvo cristalino blanco o casi blanco. Soluble en cloroformo; moderadamente soluble en alcohol y metanol; poco soluble en éter; prácticamente insoluble en agua.

Sustancia de referencia - Bisacodilo SR-FA.

CONSERVACIÓN

En envases de cierre perfecto.

Precaución - Evitar la inhalación y el contacto con los ojos, la piel y las mucosas.

ENSAYOS

Identificación

A - Absorción infrarroja <460>. *En solución.* En una celda de 1,0 mm, determinado sobre una solución de cloroformo, previamente secado, 1 en 200.

B - Absorción ultravioleta <470>

Solvente: ácido clorhídrico 0,05 N.

Concentración: 20 μ g por ml.

Las absorptividades a 263 nm, calculadas sobre la sustancia seca, no deben diferir en más de 3,0 %.

Determinación del punto de fusión <260>

Entre 131 y 135 °C.

Pérdida por secado <680>

Secar a 105 °C durante 2 horas: no debe perder más de 0,5 % de su peso.

Determinación del residuo de ignición <270>

No más de 0,1 %.

Sustancias relacionadas

Fase estacionaria - Emplear una placa para cromatografía en capa delgada (ver 100. *Cromatografía*) recubierta con gel de sílice para cromatografía con indicador de fluorescencia, de 0,25 mm de espesor.

Fase móvil - Xileno y metil etil cetona (50:50).

Solución muestra A - Disolver 20 mg de Bisacodilo en acetona y diluir hasta 10 ml con el mismo solvente.

Solución muestra B - Diluir 1 ml de *Solución muestra A* hasta 10 ml con acetona.

Solución estándar A - Disolver 20 mg de Bisacodilo SR-FA en acetona y diluir hasta 10 ml con el mismo solvente.

Solución estándar B - Diluir 1 ml de *Solución muestra A* hasta 100 ml con acetona.

Solución estándar C - Diluir 5 ml de *Solución estándar B* hasta 10 ml con acetona.

Procedimiento - Aplicar por separado sobre la placa 10 μ l de las *Soluciones muestra A* y *B* y 10 μ l de las *Soluciones estándar A, B* y *C*. Dejar secar las aplicaciones y desarrollar los cromatogramas hasta que el frente del solvente haya recorrido aproximadamente mitad de la longitud de la placa. Retirar la placa de la cámara, marcar el frente del solvente, dejar secar al aire, calentar entre 100 y 105 °C si fuera necesario. Examinar la placa bajo luz ultravioleta, a 254 nm: la mancha principal en el cromatograma obtenida a partir de la *Solución muestra A* no debe ser más intensa que la obtenida con la *Solución estándar B* (1,0 %) y solamente una de las manchas secundarias debe ser más intensa que la obtenida con la *Solución estándar C* (0,5 %).

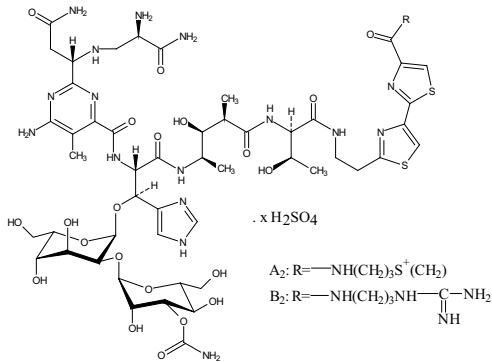
Límite de metales pesados <590>

Método II. No más de 0,001 %.

VALORACIÓN

Pesar exactamente alrededor de 250 mg de Bisacodilo, disolver en 70 ml de ácido acético glacial, agregar 3 gotas de *p*-naftolbenceína (SR) y titular con ácido perclórico 0,1 N (SV). Realizar una determinación con un blanco y hacer las correcciones necesarias (ver 780. *Volumetría*). Cada ml de ácido perclórico 0,1 N equivale a 36,14 mg de $C_{22}H_{19}NO_4$.

BLEOMICINA, SULFATO DE



9041-93-4

Definición - Sulfato de Bleomicina es el Sulfato de una mezcla de glicopéptidos citotóxicos básicos producidos mediante el crecimiento de *Streptomyces verticillus* o producidos por otros medios. Debe tener una potencia de no menos de 1,5 y no más de 2,0 Unidades de Bleomicina por mg y debe cumplir con las siguientes especificaciones.

Caracteres generales - Polvo amorfo blanco o blanco amarillento. Muy higroscópico. Muy soluble en agua; poco soluble en etanol; prácticamente insoluble en acetona y éter.

Sustancia de referencia - Sulfato de Bleomicina SR-FA.

CONSERVACIÓN

Envases de cierre perfecto. Si la sustancia es estéril, conservar entre 2 y 8 °C.

ENSAYOS

Identificación

A - Absorción infrarroja <460>. *En fase sólida*.

B - Debe responder a los ensayos para Sulfato <410>.

Determinación del pH <250>

Entre 4,5 y 6,0, determinado sobre una solución de aproximadamente 10 Unidades de Bleomicina por ml.

Contenido de cobre

Ácido nítrico diluido - Diluir 20 ml de ácido nítrico a 2 litros con agua.

Solución madre de cobre - Transferir 1,0 g de cobre a un matraz aforado de 1 litro, disolver en 20 ml de ácido nítrico, completar a volumen con *Ácido nítrico diluido* y mezclar. Conservar en un

recipiente de polietileno. Esta solución contiene 1,0 mg de cobre por ml.

Soluciones estándar - Transferir 5,0 ml de *Solución madre de cobre* a un matraz aforado de 100 ml, completar a volumen con *Ácido nítrico diluido* y mezclar. Transferir 3,0; 9,0 y 15,0 ml, respectivamente, de esta solución a tres matraces aforados de 100 ml, completar a volumen el contenido de cada matraz con *Ácido nítrico diluido* y mezclar. Estas *Soluciones estándar* contienen 1,5; 4,5 y 7,5 µg de cobre por ml, respectivamente.

Solución muestra - Pesar exactamente alrededor de 75 mg de Sulfato de Bleomicina y disolver en 10,0 ml de *Ácido nítrico diluido*.

Procedimiento - Determinar las absorbancias de las *Soluciones estándar* y la *Solución muestra* en la línea de emisión del cobre a 324,8 nm, con un espectrofotómetro de absorción atómica (ver 440. *Espectrofotometría de absorción y emisión atómica*), equipado con una lámpara de cobre de cátodo hueco y una llama de aire-acetileno, empleando *Ácido nítrico diluido* como blanco. Graficar las absorbancias de las *Soluciones estándar* en función de la concentración en µg por ml de cobre y trazar la línea recta que mejor se ajuste a los puntos trazados. A partir del gráfico obtenido, determinar la concentración *C* en µg de cobre por ml en la *Solución muestra*. Calcular el porcentaje de cobre en la porción de Sulfato de Bleomicina en ensayo. No debe contener más de 0,1 %.

Contenido de bleomicinas

Sistema cromatográfico - Emplear un equipo para cromatografía de líquidos con un detector ultravioleta ajustado a 254 nm y una columna de 25 cm × 4,6 mm con fase estacionaria constituida por octadecilsilano químicamente unido a partículas porosas de sílice de 3 a 10 µm de diámetro. El caudal debe ser aproximadamente 1,2 ml por minuto.

Fase móvil - Disolver 960 mg de 1-pentanosulfonato de sodio en 1 litro de ácido acético 0,08 N desaireado, agregar 1,86 g de edetato disódico y ajustar a pH 4,3 con hidróxido de amonio. Filtrar y desgasificar. Emplear un gradiente lineal de 10 a 40 % de metanol mezclado con esta solución con un tiempo de mezclado de gradiente de 60 minutos y dejar que la cromatografía proceda con la mezcla final durante 20 minutos adicionales o hasta que eluya la desmetilbleomicina A₂.

Solución muestra - Disolver Sulfato de Bleomicina en agua desgasificada para obtener una solución de aproximadamente 2,5 Unidades de Bleomicina por ml. [NOTA: conservar esta solución en un refrigerador hasta el momento de su uso].

Aptitud del sistema (ver 100. Cromatografía) - Cromatografiar la *Solución muestra* y registrar las respuestas de los picos según se indica en *Procedimiento*: el orden de elución debe ser el siguiente, ácido bleomicínico, bleomicina A₂ (primer pico principal), bleomicina A₅, bleomicina B₂ (segundo pico principal), bleomicina B₄ y desmetilbleomicina A₂.

Procedimiento - Inyectar en el cromatógrafo 10 µl de la *Solución muestra*, registrar los cromatogramas hasta que eluya el pico correspondiente a desmetilbleomicina A₂ y medir las respuestas de todos los picos. Calcular el contenido porcentual de bleomicina A₂, bleomicina B₂ y bleomicina B₄ en la porción de Sulfato de Bleomicina en ensayo, por la fórmula siguiente:

$$100r_b/r_t$$

en la cual r_b es la respuesta del pico correspondiente al componente de bleomicina considerado y r_t es la suma de las respuestas de todos los picos: debe contener entre 55 y 70 % de bleomicina A₂; entre 25 y 32 % de bleomicina B₂; y no debe contener más de 1 % de bleomicina B₄; la suma de los porcentajes de bleomicina A₂ y bleomicina B₂ no debe ser menor de 90 %.

Pérdida por secado <680>

Secar al vacío a una presión no mayor de 5 mm Hg, a 60 °C durante 3 horas: no debe perder más de 6,0 % de su peso.

Ensayos de esterilidad <370>

Cuando en el rótulo se indique que el Sulfato de Bleomicina es estéril, debe cumplir con los requisitos según se indica en *Método de filtración por membrana*.

Ensayo de endotoxinas bacterianas <330>

Cuando en el rótulo se indique que el Sulfato de Bleomicina es estéril, no debe contener más de 10,0 Unidades de Endotoxina por Unidad de Bleomicina.

VALORACIÓN

Preparación muestra - Pesar exactamente una porción de Sulfato de Bleomicina, disolver en *Solución reguladora N° 16* y diluir cuantitativamente con *Solución reguladora N° 16* para obtener una solución de concentración adecuada.

Procedimiento - Proceder según se indica en 770. *Valoración microbiológica de antibióticos*, empleando un volumen exactamente medido de la *Preparación muestra* diluida cuantitativamente y en etapas con *Solución reguladora N° 16* para obtener una *Dilución muestra* de una concentración considerada igual a la dosis media del estándar.

ROTULADO

Cuando Sulfato de Bleomicina esté destinado a la preparación de formas farmacéuticas inyectables, indicar en el rótulo que es estéril.

BÓRICO, ÁCIDO

H₃BO₃ PM: 61,8 10043-35-3

Definición - Ácido Bórico debe contener no menos de 99,5 por ciento y no más de 100,5 por ciento de H₃BO₃, calculado sobre la sustancia seca y debe cumplir con las siguientes especificaciones.

Caracteres generales - Polvo blanco cristalino, escamas brillantes incoloras, untuosas al tacto o cristales blancos. Fácilmente soluble en agua en ebullición y glicerina; soluble en agua y alcohol.

CONSERVACIÓN

En envases de cierre perfecto.

ENSAYOS

Identificación

A - Debe responder a los ensayos para *Borato* <410>.

B - Disolver 3,3 g de Ácido Bórico en 80 ml de agua a ebullición, enfriar y diluir a 100 ml con agua libre de dióxido de carbono. A 10 ml de la solución obtenida, agregar 0,1 ml de rojo de metilo (SR1): la solución debe ser ácida.

Sustancias insolubles

Disolver 1 g de Ácido Bórico en 30 ml de agua: la solución debe ser límpida.

Pérdida por secado <680>

Secar sobre gel de sílice durante 5 horas: no debe perder más de 0,5 % de su peso.

Límite de metales pesados <590>

Método 1. Disolver 1 g de Ácido Bórico en 23 ml de agua y agregar 2 ml de ácido acético 1 N. El límite es 20 ppm.

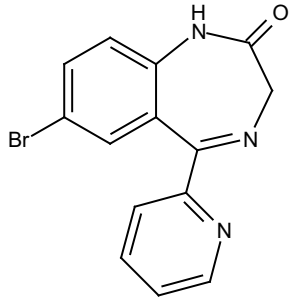
VALORACIÓN

Pesar exactamente alrededor de 2,0 g de Ácido Bórico, disolver en 100 ml de una mezcla de agua y glicerina (50:50), previamente neutralizada con fenoltaleína (SR) y titular con hidróxido de sodio 1 N hasta coloración rosada. Agregar 50 ml de glicerina, previamente neutralizada con fenoltaleína (SR) y continuar la titulación hasta coloración rosada. Realizar una determinación con un blanco y hacer las correcciones necesarias (ver 780. *Volumetría*). Cada ml de hidróxido de sodio 1 N equivale a 61,8 mg de H₃BO₃.

ROTULADO

Indicar en el rótulo “*Sólo para uso externo*”.

BROMAZEPAM



$C_{14}H_{10}BrN_3O$ PM: 316,2 1812-30-2

Definición - Bromazepam es 7-Bromo-1,3-dihidro-5-(2-piridinil)-1H-1,4-benzodiazepin-2-ona. Debe contener no menos de 99,0 por ciento y no más de 101,0 por ciento de $C_{14}H_{10}BrN_3O$, calculado sobre la sustancia seca y debe cumplir con las siguientes especificaciones.

Caracteres generales - Polvo cristalino blanco o amarillento. Moderadamente soluble en alcohol y cloruro de metileno; prácticamente insoluble en agua.

Sustancias de referencia - Bromazepam SR-FA.

CONSERVACIÓN

En envases inactínicos de cierre perfecto.

ENSAYOS

Identificación

Absorción infrarroja <460>. *En fase sólida.*

Pérdida por secado <680>

Secar a 80 °C a una presión no mayor de 20 mm Hg durante 4 horas: no debe perder más de 0,2 % de su peso.

Determinación del residuo de ignición <270>

No más de 0,1 %.

Sustancias relacionadas

[NOTA: preparar las soluciones inmediatamente antes de su uso y realizar el ensayo evitando la luz directa.]

Fase estacionaria - Emplear una placa para cromatografía en capa delgada (ver 100. *Cromatografía*) recubierta con gel de sílice para cromatografía con indicador de fluorescencia, de 0,25 mm de espesor.

Fase móvil - Éter de petróleo, cloruro de metileno, alcohol y trietilamina (70:20:5:5).

Diluyente - Cloruro de metileno y metanol (9:1).

Solución muestra - Disolver 50 mg de Bromazepam en *Diluyente* y diluir a 5 ml con el mismo solvente.

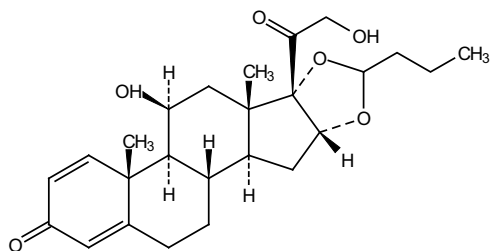
Solución muestra diluida - Diluir 1 ml de la *Solución muestra* a 20 ml con *Diluyente*. Transferir 2 ml de esta solución a un matraz aforado de 50 ml y completar a volumen con *Diluyente*.

Procedimiento - Aplicar por separado sobre la placa 5 µl de *Solución muestra* y 5 µl de *Solución muestra diluida*. Desarrollar los cromatogramas hasta que el frente del solvente haya recorrido aproximadamente tres cuartas partes de la longitud de la placa. Secar la placa en una corriente de aire durante 20 minutos y examinar bajo luz ultravioleta, a 254 nm. A excepción de la mancha principal en el cromatograma obtenido a partir de la *Solución muestra*, cualquier mancha no debe ser más intensa que la mancha obtenida con la *Solución muestra diluida* (0,2 %).

VALORACIÓN

Pesar exactamente alrededor de 250 mg de Bromazepam, disolver en 20 ml de ácido acético glacial y agregar 50 ml de anhídrido acético. Titular con ácido perclórico 0,1 N (SV) determinando el punto final potenciométricamente. Realizar una determinación con un blanco y hacer las correcciones necesarias (ver 780. *Volumetría*). Cada ml de ácido perclórico 0,1 N equivale a 31,62 mg de $C_{14}H_{10}BrN_3O$.

BUDESONIDA



C₂₅H₃₄O₆

PM: 430,5

51333-22-3

Definición - Budesonida es (11 β ,16 α)-16,17-[Butilidienbis(oxi)]-11,21-dihidroxi-pregna-1,4-dieno-3,20-diona. Debe contener no menos de 98,0 por ciento y no más de 102,0 por ciento de una mezcla de los epímeros C22-S (epímero A) y C22-R (epímero B) de Budesonida (C₂₅H₃₄O₆), calculado sobre la sustancia seca y debe cumplir con las siguientes especificaciones.

Caracteres generales - Polvo cristalino blanco o casi blanco. Fácilmente soluble en cloruro de metileno; moderadamente soluble en alcohol; prácticamente insoluble en agua.

Sustancia de referencia - Budesonida SR-FA.

CONSERVACIÓN

En envases de cierre perfecto.

ENSAYOS

Identificación

Absorción infrarroja <460>. *En fase sólida.*

Pureza cromatográfica

[NOTA: proteger las soluciones de la luz durante todo el ensayo].

Sistema cromatográfico, Fase móvil y Aptitud del sistema - Proceder según se indica en *Valoración*.

Solución muestra - Proceder según se indica para *Preparación muestra* en *Valoración*.

Solución estándar A - Transferir 15,0 ml de la *Solución muestra* a un matraz aforado de 100 ml y completar a volumen con *Fase móvil*. Transferir 1 ml de esta solución a un matraz aforado de 10 ml y completar a volumen con *Fase móvil*.

Solución estándar B - Transferir 5,0 ml de la *Solución muestra* a un matraz aforado de 100 ml y completar a volumen con *Fase móvil*. Transferir 1 ml de esta solución a un matraz aforado de 10 ml y completar a volumen con *Fase móvil*.

Procedimiento - Inyectar por separado en el cromatógrafo volúmenes iguales (aproximadamente 20 μ l) de la *Solución muestra* y las *Soluciones*

estándar A y B, registrar los cromatogramas durante 1,5 veces el tiempo de retención del pico de epímero B (el primero de los dos picos principales) y medir las respuestas de todos los picos. A excepción de los picos correspondientes a los epímeros A y B en el cromatograma obtenido a partir de la *Solución muestra*, la respuesta de ningún pico debe ser mayor que la suma de las respuestas de los picos de los epímeros A y B en el cromatograma obtenido con la *Solución estándar B* (0,5 %) y la suma de las respuestas de todos los picos secundarios no debe ser mayor que la suma de las respuestas de los picos de los epímeros A y B en el cromatograma obtenido con la *Solución estándar A* (1,5 %). Ignorar cualquier pico con una respuesta menor a 0,1 veces la suma de las respuestas de los picos de los epímeros A y B en el cromatograma obtenido con la *Solución estándar B*.

Límite de epímero A

Sistema cromatográfico, Fase móvil, Preparación estándar, Preparación muestra y Aptitud del sistema - Proceder según se indica en *Valoración*.

Procedimiento - Inyectar en el cromatógrafo 20 μ l de la *Preparación muestra* y proceder según se indica en *Valoración*. El contenido de epímero A (respuesta del segundo pico) debe estar comprendido entre 40 y 51 % la suma de las respuestas de los picos de los dos epímeros de Budesonida.

Contenido de metanol

Sistema cromatográfico - Emplear un equipo para cromatografía de gases con un inyector de espacio libre superior, un detector de ionización a la llama y una columna capilar de sílice fundida de 30 m \times 0,32 mm recubierta con fase estacionaria constituida por polietilenglicol 20.000 de 1 μ m de espesor. La temperatura de equilibrio debe ser 80 °C; el tiempo de equilibrio 30 minutos; la temperatura de la línea de transferencia 85 °C; el tiempo de presurización 10 segundos y el tiempo de inyección 10 segundos. Mantener el inyector y detector aproximadamente a 250 y 300 °C, respectivamente. Mantener la columna a 50 °C durante 5 minutos y programar un aumento a razón de 30 °C por minuto hasta 220 °C, manteniéndolo a esta temperatura durante 2 minutos. Emplear nitrógeno como gas transportador a una presión de 55 Kpa.

Solución estándar - Pesar exactamente alrededor de 500 mg de metanol, transferir a un matraz aforado de 100 ml, completar a volumen con dimetilacetamida y mezclar.

Solución muestra - Pesar exactamente alrededor de 2,0 g de Budesonida, disolver en dimetilacetamida, diluir a 20 ml con el mismo solvente y mezclar.

Procedimiento - Inyectar por separado en el cromatógrafo volúmenes iguales de la *Solución estándar* y la *Solución muestra*, registrar los cromatogramas y medir las respuestas de los picos principales. Calcular el contenido de metanol presente en la porción de Budesonida en ensayo. No debe contener más de 0,1 %.

Pérdida por secado <680>

Secar a 105 °C hasta peso constante: no debe perder más de 0,5 % de su peso.

VALORACIÓN

[NOTA: proteger las soluciones de la luz durante todo el ensayo.]

Sistema Cromatográfico - Emplear un equipo para cromatografía de líquidos con un detector ultravioleta ajustado a 240 nm y una columna de 12 cm × 4,6 mm con fase estacionaria constituida por octadecilsilano químicamente unido a partículas porosas de sílice de 5 µm de diámetro. El caudal debe ser aproximadamente 1,5 ml por minuto.

Solución reguladora de fosfato - A 900 ml de una solución de fosfato monobásico de potasio al 0,4 %, agregar 100 ml de una solución de ácido fosfórico al 0,25 %. Ajustar el pH, si fuera necesario, aproximadamente a $3,2 \pm 0,1$.

Fase móvil - *Solución reguladora de fosfato* y acetonitrilo (68:32). Filtrar y desgasificar. Hacer los ajustes necesarios (ver *Aptitud del sistema* en 100. *Cromatografía*).

Preparación estándar - Pesar exactamente alrededor de 25,0 mg de Budesonida SR-FA, transferir a un matraz aforado de 50 ml, disolver en 15 ml de acetonitrilo y completar a volumen con *Solución reguladora de fosfato*.

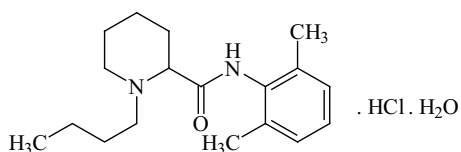
Preparación muestra - Pesar exactamente alrededor de 25,0 mg de Budesonida, transferir a un matraz aforado de 50 ml, disolver en 15 ml de acetonitrilo y completar a volumen con *Solución reguladora de fosfato*. Dejar reposar durante al menos 15 minutos antes de su uso.

Aptitud del sistema (ver 100. *Cromatografía*) - Cromatografiar la *Preparación estándar* y registrar las respuestas de los picos según se indica en *Procedimiento*: la resolución *R* entre los picos correspondientes al epímero A y al epímero B no debe ser menor de 1,5; el número de platos teóricos determinado a partir del pico del epímero B no debe ser menor de 4.000; el factor de asimetría para el pico del epímero B no debe ser mayor de 1,5; la desviación estándar relativa para inyecciones repetidas, de la suma de las respuestas de los picos de los dos epímeros, no debe ser mayor de 1,0 %.

Procedimiento - Inyectar por separado en el cromatógrafo volúmenes iguales (aproximadamente 20 µl) de la *Preparación estándar* y la *Preparación*

muestra, registrar los cromatogramas y medir las respuestas de los picos principales. El tiempo de retención del epímero B es aproximadamente 16 minutos. Calcular el porcentaje de C₂₅H₃₄O₆ en la porción de Budesonida en ensayo a partir de la suma de las respuestas de los picos de los dos epímeros.

BUPIVACAÍNA, CLORHIDRATO DE



$C_{18}H_{28}N_2O \cdot HCl \cdot H_2O$ PM: 342,9 14252-80-3

Anhidro PM: 324,9 18010-40-7

Definición - Clorhidrato de Bupivacaína es Monoclorhidrato de (\pm)-1-butyl-2',6'-pípecoloxilidida monohidrato. Debe contener no menos de 98,5 por ciento y no más de 101,5 por ciento de $C_{18}H_{28}N_2O \cdot HCl$, calculado sobre la sustancia anhidra y debe cumplir con las siguientes especificaciones.

Caracteres generales - Polvo cristalino blanco, inodoro. Funde aproximadamente a 248 °C, con descomposición. Fácilmente soluble en agua y alcohol; poco soluble en acetona y cloroformo.

Sustancia de referencia - Clorhidrato de Bupivacaína SR-FA.

CONSERVACIÓN

En envases inactivos bien cerrados.

ENSAYOS

Identificación

A - Absorción infrarroja <460>. *En solución.* Transferir 230 mg de Clorhidrato de Bupivacaína a una ampolla de decantación, disolver con 15 ml de agua, agregar 1 ml de hidróxido de amonio 6 N y extraer con tres porciones de 30 ml de cloroformo. Evaporar el cloroformo a temperatura ambiente con una corriente de nitrógeno y secar el residuo al vacío. Agregar 2 ml de cloroformo al residuo y disolver: el espectro de absorción infrarroja de la solución obtenida debe presentar máximos sólo a las mismas longitudes de onda que el de una preparación similar de Clorhidrato de Bupivacaína SR-FA, tratada del mismo modo.

B - Absorción ultravioleta <470>

Solvente: ácido clorhídrico 0,1 N.

Concentración: 500 μ g por ml.

Las absorptividades a 271 nm, calculadas sobre la sustancia anhidra, no debe diferir en más de 3,0 %.

C - Transferir 50 mg de Clorhidrato de Bupivacaína a una ampolla de decantación, disolver con 10 ml de agua, alcalinizar con hidróxido de amonio

6 N y extraer con 10 ml de éter: la fase acuosa debe responder a los ensayos para *Cloruro* <410>.

Determinación del pH <250>

Entre 4,5 y 6,0, determinado sobre una solución 1 en 100.

Determinación de agua <120>

Titulación volumétrica directa. Entre 4,0 y 6,0 %.

Determinación del residuo de ignición <270>

No más de 0,1 %.

Límite de metales pesados <590>

Método II. No más de 0,001 %.

Solventes residuales

Sistema cromatográfico - Emplear un equipo para cromatografía de gases equipado con un detector de ionización a la llama y una columna de 2 m \times 6 mm con fase estacionaria constituida por copolímero de etilvinilbenceno y divinilbenceno con un área superficial nominal de 500 a 600 m² por g y un diámetro de poro promedio de 0,0075 μ m. Mantener el inyector, la columna y el detector aproximadamente a 200, 175 y 280 °C, respectivamente. Se debe emplear nitrógeno como gas transportador con un caudal de aproximadamente 40 ml por minuto.

Solución estándar de alcohol - Transferir 2,0 ml de alcohol absoluto a un matraz aforado de 100 ml, completar a volumen con agua y mezclar. Transferir 2,0 ml de esta solución a un matraz aforado de 50 ml, completar a volumen con agua y mezclar. La solución resultante contiene 0,08 % de alcohol.

Solución estándar de alcohol isopropílico - Transferir 2,0 ml de alcohol isopropílico a un matraz aforado de 1 litro, completar a volumen con agua y mezclar. Transferir 2,0 ml de esta solución a un matraz aforado de 100 ml, completar a volumen con agua y mezclar. La solución resultante contiene 0,004 % de alcohol isopropílico.

Preparación muestra - Pesar exactamente alrededor de 1,0 g de Clorhidrato de Bupivacaína, transferir a un matraz aforado de 25 ml, completar a volumen con agua y mezclar.

Procedimiento - Inyectar en el cromatógrafo volúmenes iguales (aproximadamente 5 μ l) de la *Preparación muestra*, la *Solución estándar de alcohol* y la *Solución estándar de alcohol isopropílico*. Registrar los cromatogramas y medir las respuestas del pico de alcohol y del pico de alcohol isopropílico en cada cromatograma. Determinar el porcentaje de alcohol por la fórmula siguiente:

$$2(r_M/r_E)$$

y determinar el porcentaje de alcohol isopropílico, por la fórmula siguiente:

$$0,1(r_M/r_E)$$

en las cuales r_M y r_E son las respuestas de los picos de las respectivas sustancias en la *Preparación muestra*, la *Solución estándar de alcohol* y en la *Solución estándar de alcohol isopropílico*, respectivamente. La suma del contenido de alcohol y de alcohol isopropílico no debe ser mayor de 2 %.

Pureza cromatográfica

Fase estacionaria - Emplear una placa para cromatografía en capa delgada (ver 100. *Cromatografía*) recubierta con gel de sílice para cromatografía con indicador de fluorescencia, de 0,25 mm de espesor.

Fase móvil - *n*-hexano e isopropilamina (97:3).

Diluyente - Cloroformo e isopropilamina (99:1).

Solución estándar - Disolver una cantidad exactamente pesada de Clorhidrato de Bupivacaína SR-FA en *Diluyente* para obtener una solución de aproximadamente 20,0 mg por ml.

Solución estándar diluida - Diluir una porción de *Solución estándar* cuantitativamente en *Diluyente* hasta obtener una *Solución estándar diluida* de aproximadamente 100 µg por ml.

Solución muestra - Disolver una cantidad apropiada de Clorhidrato de Bupivacaína en *Diluyente* para obtener una solución de aproximadamente 20,0 mg por ml.

Revelador - Ácido sulfúrico 7 N.

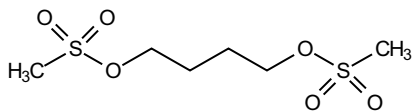
Procedimiento - Aplicar por separado sobre la placa 10 µl de la *Solución muestra*, 10 µl de la *Solución estándar* y 10 µl de la *Solución estándar diluida*. Dejar secar las aplicaciones y desarrollar los cromatogramas hasta que el frente del solvente haya recorrido aproximadamente tres cuartas partes de la longitud de la placa. Retirar la placa de la cámara, marcar el frente del solvente y secar con aire caliente. Colocar la placa en una cámara cerrada que contenga 1 g de yodo distribuido en una capa fina y dejar en reposo durante aproximadamente 5 minutos. Retirar la placa de la cámara y pulverizarla con *Revelador*. Examinar el cromatograma: el valor de R_f de la mancha principal en el cromatograma obtenido a partir de la *Solución muestra* se debe corresponder con el obtenido con la *Solución estándar*. A excepción de la mancha principal en el cromatograma obtenido a partir de la *Solución muestra*, ninguna mancha debe ser mayor en tamaño e intensidad a la mancha principal obtenida con la *Solución estándar diluida* (0,5 %). La suma de todas las manchas obtenidas a partir de la *Solución muestra* no debe ser mayor a cuatro veces la inten-

sidad de la mancha principal obtenida a partir de la *Solución estándar diluida* (2,0 %).

VALORACIÓN

Pesar exactamente alrededor de 600 mg de Clorhidrato de Bupivacaína, transferir a un erlenmeyer de 250 ml y disolver en 20 ml de ácido acético glacial. Agregar 10 ml de acetato mercúrico (SR), 3 gotas de cristal violeta (SR) y titular con ácido perclórico 0,1 N (SV) hasta punto final de color verde. Realizar una determinación con un blanco y hacer las correcciones necesarias (ver 780. *Volumetría*). Cada ml de ácido perclórico 0,1 N equivale a 32,49 mg de $C_{18}H_{28}N_2O \cdot HCl$.

BUSULFANO



C₆H₁₄O₆S₂

PM: 246,3

55-98-1

Definición - Busulfano es Dimetanosulfonato de 1,4-butanodiol. Debe contener no menos de 98,0 por ciento y no más de 100,5 por ciento de C₆H₁₄O₆S₂, calculado sobre la sustancia seca y debe cumplir con las siguientes especificaciones.

Caracteres generales - Polvo cristalino blanco. Moderadamente soluble en acetona; poco soluble en alcohol; muy poco soluble en agua.

CONSERVACIÓN

En envases de cierre perfecto.

Precaución - Evitar la inhalación y el contacto con los ojos, la piel y las mucosas.

ENSAYOS

Identificación

A - Fundir aproximadamente 100 mg de Busulfano con 100 mg de nitrato de potasio y 250 mg de hidróxido de potasio. Enfriar, disolver el residuo en agua, acidificar con ácido clorhídrico 3 N y agregar unas gotas de cloruro de bario (SR): debe presentar un precipitado blanco.

B - A 100 mg de Busulfano agregar 10 ml de agua y 5 ml de hidróxido de sodio 1 N. Calentar hasta obtener una solución transparente: se debe percibir el olor característico de ácido metanosulfónico.

C - Enfriar la solución obtenida en el ensayo de *Identificación B* y separar en dos porciones iguales. A una porción agregar 1 gota de permanganato de potasio (SR): el color púrpura debe virar al violeta, luego al azul y finalmente al verde esmeralda. Acidificar la segunda porción de la solución con ácido sulfúrico 2 N y agregar 1 gota de permanganato de potasio (SR): no debe desaparecer el color del permanganato.

Determinación del punto de fusión <260>

Entre 115 y 118 °C.

Pérdida por secado <680>

Secar al vacío a 60 °C hasta peso constante: no debe perder más de 2,0 % de su peso.

Determinación del residuo de ignición <270>

No más de 0,1 %.

Impurezas orgánicas volátiles <520>

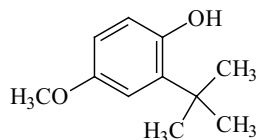
Método V.

Solvente: dimetilsulfóxido.

VALORACIÓN

Pesar exactamente alrededor de 80 mg de Busulfano, transferir a un erlenmeyer de 250 ml, disolver en aproximadamente 30 ml de agua y agitar por rotación. Agregar fenolftaleína (SR) y neutralizar con hidróxido de sodio 0,05 N. Conectar el erlenmeyer a un refrigerante y calentar a ebullición suave durante no menos de 30 minutos, agregando agua ocasionalmente para mantener el volumen. Enfriar hasta temperatura ambiente, agregar fenolftaleína (SR) y titular con hidróxido de sodio 0,05 N (SV). Realizar una determinación con un blanco y hacer las correcciones necesarias (ver 780. *Volumetría*). Cada ml de hidróxido de sodio 0,05 N equivale a 6,158 mg de C₆H₁₄O₆S₂.

BUTILHIDROXIANISOL



$C_{11}H_{16}O_2$ PM: 180,3 25013-16-5

Definición - Butilhidroxianisol es 2-(1,1-Dimetiletil)-4-metoxifenol. Debe contener no más de 10 por ciento de $C_{11}H_{16}O_2$ y debe cumplir con las siguientes especificaciones.

Caracteres generales - Polvo cristalino blanco, amarillento o ligeramente rosado. Se disuelve en soluciones diluidas de hidróxidos alcalinos. Muy soluble en cloruro de metileno; fácilmente soluble en alcohol y aceites vegetales; prácticamente insoluble en agua.

Sustancia de referencia - Butilhidroxianisol SR-FA.

CONSERVACIÓN

En envases inactivos bien cerrados.

ENSAYOS

Identificación

A - Examinar los cromatogramas obtenidos en *Sustancias relacionadas*. La mancha principal en el cromatograma obtenido a partir de la *Solución muestra B* se debe corresponder en color, tamaño y valor de R_f a la obtenida con la *Solución estándar A*.

B - Disolver 2,5 g de Butilhidroxianisol en alcohol y diluir a 25 ml con el mismo solvente. A 0,5 ml de esta solución agregar 10 ml de una solución de 1 mg de aminopirazolona por ml de *Solución reguladora alcalina de borato pH 9,0* (ver *Soluciones reguladoras en Reactivos y Soluciones*). Agregar 1 ml de una solución de ferricianuro de potasio al 5 % y mezclar. Agregar 10 ml de cloruro de metileno, agitar vigorosamente y dejar separar las fases: la fase orgánica debe ser de color rojo.

C - Disolver 10 mg de Butilhidroxianisol en 2 ml de alcohol, agregar 1 ml de una solución de propionato de testosterona al 0,1 % en alcohol y 2 ml de hidróxido de sodio diluido. Calentar en un baño de agua a 80 °C durante 10 minutos y dejar enfriar: se debe desarrollar color rojo.

Límite de metales pesados <590>

Método VI. Preparar la *Solución estándar* empleando 1 ml de *Solución estándar de plomo (10 ppm)*. El límite es 10 ppm.

Determinación del residuo de ignición <270>

No más de 0,1 %.

Sustancias relacionadas

Fase estacionaria - Emplear una placa para cromatografía en capa delgada (ver 100. *Cromatografía*) recubierta con gel de sílice para cromatografía, de 0,25 mm de espesor.

Fase móvil - Cloruro de metileno.

Solución estándar A - Disolver 25 mg de Butilhidroxianisol SR-FA en cloruro de metileno y diluir a 10 ml con el mismo solvente.

Solución estándar B - Diluir 1 ml de *Solución estándar A* a 20 ml con cloruro de metileno.

Solución estándar C - Transferir 50 mg de hidroquinona a un matraz aforado de 100 ml, disolver en 5 ml de alcohol y completar a volumen con cloruro de metileno. Diluir 1 ml de esta solución a 10 ml con cloruro de metileno.

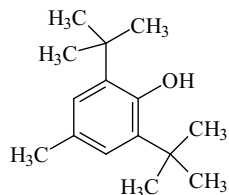
Solución muestra A - Disolver 250 mg de Butilhidroxianisol en cloruro de metileno y diluir a 10 ml con el mismo solvente.

Solución muestra B - Diluir 1 ml de *Solución muestra A* a 10 ml con cloruro de metileno.

Revelador - Agua, cloruro férrico al 10,5 % y ferricianuro de potasio al 5% (70:20:10).

Procedimiento - Aplicar por separado sobre la placa 5 μ l de las *Soluciones estándar A, B y C*, y 5 μ l de las *Soluciones muestra A y B*. Dejar secar las aplicaciones y desarrollar los cromatogramas hasta que el frente del solvente haya recorrido aproximadamente 10 cm de la longitud de la placa. Secar la placa bajo una corriente de aire y pulverizar sobre la placa con *Revelador*: cualquier mancha azul violeta con un valor de R_f de aproximadamente 0,35 (correspondiente a 3-(1,1-dimetiletil)-4-metoxifenol) en el cromatograma obtenido a partir de la *Solución muestra A*, no debe ser más intensa que la mancha principal obtenida con la *Solución estándar A* (10 %); cualquier mancha correspondiente a hidroquinona no debe ser más intensa que la mancha principal obtenida con la *Solución estándar C* (0,2 %); y cualquier mancha, excepto la mancha principal y las correspondientes a 3-(1,1-dimetiletil)-4-metoxifenol e hidroquinona, no debe ser más intensa que la mancha principal obtenida con la *Solución estándar B* (0,5 %).

BUTILHIDROXITOLUENO



$C_{15}H_{24}O$ PM: 220,4 128-37-0

Definición - Butilhidroxitolueno es 2,6-bis(1,1-Dimetiletil)-4-metoxifenol y debe cumplir con las siguientes especificaciones.

Caracteres generales - Polvo cristalino blanco, o blanco amarillento. Muy soluble en acetona; fácilmente soluble en alcohol y aceites vegetales; prácticamente insoluble en agua.

Sustancia de referencia - Butilhidroxitolueno SR-FA.

CONSERVACIÓN

En envases bien cerrados.

ENSAYOS

Identificación

A - Absorción infrarroja <460>. *En fase sólida.*

B - Disolver 500 mg de Butilhidroxitolueno en alcohol absoluto y diluir a 100 ml con el mismo solvente. Diluir 1 ml de esta solución a 100 ml con alcohol absoluto y examinar entre 230 y 300 nm (ver 470. *Espectrofotometría ultravioleta y visible*): esta solución debe presentar un máximo de absorción a 278 nm y el coeficiente de extinción específico debe estar comprendido entre 80 y 90 en el máximo de absorción.

C - Disolver 10 mg de Butilhidroxitolueno en 2 ml de alcohol, agregar 1 ml de una solución de propionato de testosterona al 0,1 % en alcohol y 2 ml de hidróxido de sodio diluido. Calentar en un baño de agua a 80 °C durante 10 minutos y dejar enfriar: se debe desarrollar color azul.

Determinación de la temperatura de solidificación <180>

Debe estar comprendida entre 69 y 70 °C.

Determinación del residuo de ignición <270>

No más de 0,1 %.

Sustancias relacionadas

Fase estacionaria - Emplear una placa para cromatografía en capa delgada (ver 100. *Cromatografía*) recubierta con gel de sílice para cromatografía, de 0,25 mm de espesor.

Fase móvil - Cloruro de metileno.

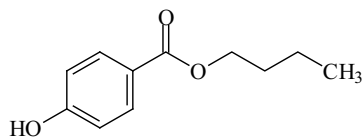
Solución muestra - Disolver 200 mg de Butilhidroxitolueno en metanol y diluir a 10 ml con el mismo solvente.

Solución estándar - Diluir 1 ml de la *Solución muestra* a 200 ml con metanol.

Revelador - Agua, cloruro férrico al 10,5 % y ferricianuro de potasio al 5% (70:20:10).

Procedimiento - Aplicar por separado sobre la placa 10 µl de la *Solución estándar* y 10 µl de la *Solución muestra*. Dejar secar las aplicaciones y desarrollar los cromatogramas hasta que el frente del solvente haya recorrido aproximadamente 10 cm de la longitud de la placa. Secar la placa bajo una corriente de aire y pulverizar sobre la placa con *Revelador*: cualquier mancha en el cromatograma obtenido a partir de la *Solución muestra*, a excepción de la mancha principal, no debe ser más intensa que la mancha obtenida con la *Solución estándar* (0,5 %).

BUTILPARABENO



$C_{11}H_{14}O_3$

PM: 194,2

94-26-8

Definición - Butilparabeno es el Éster butílico del ácido 4-hidroxibenzoico. Debe contener no menos de 98,0 por ciento y no más de 102,0 por ciento de $C_{11}H_{14}O_3$ y debe cumplir con las siguientes especificaciones.

Caracteres generales - Polvo cristalino blanco o cristales incoloros, pequeños. Fácilmente soluble en acetona, alcohol, éter y propilenglicol; muy poco soluble en agua y glicerina.

Sustancia de referencia - Butilparabeno SR-FA.

CONSERVACIÓN

En envases bien cerrados.

ENSAYOS

Identificación

A - Absorción infrarroja <460>. *En suspensión*.

B - Examinar los cromatogramas obtenidos en *Pureza Cromatográfica*. La mancha principal en el cromatograma obtenido a partir de la *Solución muestra B* debe ser similar en tamaño y valor de R_f a la mancha principal obtenida con la *Solución estándar B*.

Color de la solución

Proceder según se indica en *Color de la solución en Metilparabeno*.

Acidez

Proceder según se indica en *Acidez en Metilparabeno*.

Determinación del punto de fusión <260>

Entre 68 y 71 °C.

Determinación del residuo de ignición <270>

No más de 0,1 %.

Pureza cromatográfica

Fase estacionaria - Emplear una placa para cromatografía en capa delgada (ver 100. *Cromatografía*), recubierta con gel de sílice para cromatografía, con indicador de fluorescencia, de 0,25 mm de espesor.

Fase móvil - Metanol, agua y ácido acético glacial (70:30:1).

Solución muestra A - Preparar una solución de Butilparabeno en acetona que contenga 10 mg por ml.

Solución muestra B - Transferir 1 ml de *Solución muestra A* a un matraz aforado de 10 ml, completar a volumen con acetona y mezclar.

Solución estándar A - Transferir 0,5 ml de *Solución muestra A* a un matraz aforado de 100 ml, completar a volumen con acetona y mezclar.

Solución estándar B - Pesarse exactamente alrededor de 10 mg de Butilparabeno SR-FA, transferir a un matraz aforado de 10 ml, completar a volumen con acetona y mezclar.

Solución estándar C - Pesarse exactamente alrededor de 10 mg de *Propilparabeno*, transferir a un matraz aforado de 10 ml, agregar 1 ml de *Solución muestra A*, completar a volumen con acetona y mezclar.

Procedimiento - Aplicar por separado sobre la placa 2 μ l de las *Soluciones muestra A* y *B*, y 2 μ l de las *Soluciones estándar A*, *B* y *C*. Dejar secar las aplicaciones y desarrollar los cromatogramas hasta que el frente del solvente haya recorrido aproximadamente tres cuartas partes de la longitud de la placa. Retirar la placa de la cámara, marcar el frente del solvente y dejar secar. Examinar bajo luz ultravioleta a 254 nm. En el cromatograma obtenido con la *Solución muestra A*, cualquier mancha secundaria no debe ser mayor en tamaño e intensidad a la mancha principal obtenida con la *Solución estándar A* (0,5 %). El ensayo solo es válido si el cromatograma obtenido con la *Solución estándar C* presenta dos manchas claramente separadas.

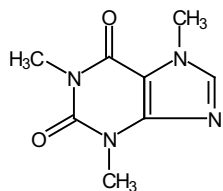
Impurezas orgánicas volátiles <520>

Método II.

VALORACIÓN

Pesarse exactamente alrededor de 1 g de Butilparabeno, transferir a un recipiente adecuado, agregar 20,0 ml de hidróxido de sodio 1 N (SV) y calentar a 70 °C durante 1 hora. Enfriar rápidamente en un baño de hielo. Titular a temperatura ambiente el exceso de hidróxido de sodio con ácido sulfúrico 1 N (SV), continuando la titulación hasta el segundo punto de inflexión y determinar el punto final potenciométricamente. Realizar una determinación con un blanco y hacer las correcciones necesarias (ver *Titulación residual* en 780. *Volumetría*). Cada ml de hidróxido de sodio 1 N equivale a 194,2 mg de $C_{11}H_{14}O_3$.

CAFEÍNA



$C_8H_{10}N_4O_2$ PM: 194,2 58-08-2
Monohidrato PM: 212,2 5743-12-4

Definición - Cafeína es 3,7-Dihidro-1,3,7-trimetil-1H-purina-2,6-diona. Es anhidra o contiene una molécula de agua de hidratación. Debe contener no menos de 98,5 por ciento y no más de 101,5 por ciento de $C_8H_{10}N_4O_2$, calculado sobre la sustancia seca y debe cumplir con las siguientes especificaciones.

Caracteres generales - Polvo blanco o agujas brillantes blancas. Inodoro. Sus soluciones son neutras al tornasol. El hidrato es eflorescente al aire. Fácilmente soluble en cloroformo; moderadamente soluble en agua y alcohol; poco soluble en éter.

Presenta polimorfismo.

Sustancia de referencia - Cafeína SR-FA.

CONSERVACIÓN

En envases bien cerrados.

ENSAYOS

Identificación

A - Absorción infrarroja <460>. *En suspensión.*

B - Disolver aproximadamente 5 mg de Cafeína en 1 ml de ácido clorhídrico en una cápsula de porcelana, agregar 50 mg de clorato de potasio y evaporar en un baño de vapor hasta sequedad. Invertir la cápsula sobre un recipiente que contenga unas gotas de hidróxido de amonio 6 N: el residuo debe desarrollar un color púrpura que desaparece con el agregado de una solución de un álcali fijo.

Determinación del punto de fusión <260>

Entre 235 y 239 °C, luego de secar la muestra a 80 °C durante 4 horas.

Otros alcaloides

A 5 ml de una solución de Cafeína 1 en 50, agregar iodomercuriato de potasio (SR): no se debe formar precipitado.

Sustancias relacionadas

Fase estacionaria - Emplear una placa para cromatografía en capa delgada (ver 100. *Cromatografía*) recubierta con gel de sílice para cromato-

grafía con indicador de fluorescencia, de 0,25 mm de espesor.

Fase móvil - Cloroformo, acetona y amoníaco concentrado (40:30:30).

Diluyente - Cloroformo y metanol (6:4).

Solución muestra - Disolver 200 mg de Cafeína en *Diluyente* y diluir a 10 ml con el mismo solvente.

Solución estándar - Diluir 0,5 ml de la *Solución muestra* a 100 ml con *Diluyente*.

Procedimiento - Aplicar por separado sobre la placa 10 μ l de la *Solución muestra* y 10 μ l de la *Solución estándar*. Dejar secar las aplicaciones y desarrollar los cromatogramas hasta que el frente del solvente haya recorrido aproximadamente tres cuartas partes de la longitud de la placa. Retirar la placa de la cámara, marcar el frente del solvente y dejar secar al aire. Examinar la placa bajo luz ultravioleta a 254 nm: a excepción de la mancha principal en el cromatograma obtenido a partir de la *Solución muestra*, ninguna mancha debe ser más intensa que la mancha principal obtenida con la *Solución estándar* (0,5 %).

Determinación del residuo de ignición <270>

No más de 0,1 %.

Ensayo de sustancias fácilmente carbonizables <350>

Disolver 0,5 g de Cafeína en 5 ml de ácido sulfúrico (SR): la solución no debe desarrollar más color que la *Solución de comparación D*.

Límite de metales pesados <590>

Método II. No más de 0,001 %.

Pérdida por secado <680>

Secar a 80 °C durante 4 horas: la forma anhidra no debe perder más de 0,5 % y la forma hidratada no más de 8,5 % de su peso.

Impurezas orgánicas volátiles <520>

Método I.

VALORACIÓN

Pesar exactamente alrededor de 170 mg de Cafeína y disolver en 5 ml de ácido acético glacial, calentando suavemente si fuera necesario. Dejar enfriar, agregar 10 ml de anhídrido acético y 20 ml de tolueno y titular con ácido perclórico 0,1 N (SV), determinando el punto final potenciométricamente. Realizar una determinación con un blanco y hacer las correcciones necesarias (ver 780. *Volumetría*). Cada ml de ácido perclórico 0,1 N equivale a 19,42 mg de $C_8H_{10}N_4O_2$.

ROTULADO

Indicar en el rótulo si es anhidra o monohidrato.

CALAMINA

Definición - Calamina es óxido de cinc con una pequeña proporción de óxido férrico. Debe contener una vez sometida a ignición, no menos de 98,0 por ciento y no más de 100,5 por ciento de óxido de cinc (ZnO).

Caracteres generales - Polvo rosado. Inodoro. Soluble casi completamente en ácidos minerales; insoluble en agua.

CONSERVACIÓN

En envases bien cerrados.

ENSAYOS

Identificación

A - Tratar 1,0 g de Calamina con 10 ml de ácido clorhídrico 3 N y filtrar: el filtrado debe responder a los ensayos para *Cinc* <410>.

B - Tratar 1,0 g de Calamina con 10 ml de ácido clorhídrico 3 N, calentar a ebullición y filtrar: el filtrado debe adquirir una coloración rojiza al agregar tiocianato de amonio (SR).

Sustancias insolubles en ácido

Disolver 2,0 g de Calamina en 50 ml de ácido clorhídrico 3 N. Si se obtiene un residuo insoluble, recolectarlo en un filtro previamente pesado, lavar con agua, secar a 105 °C durante 1 hora, enfriar y pesar: el peso del residuo no debe ser mayor de 40 mg (2,0 %).

Sustancias alcalinas

Digerir 1,0 g de Calamina con 20 ml de agua en un baño de vapor durante 15 minutos, filtrar y agregar 2 gotas de fenoltaleína (SR): si se produce un color rojizo, no se deben requerir más de 0,20 ml de ácido sulfúrico 0,10 N para decolorarlo.

Calcio

Digerir 1,0 g de Calamina con 25 ml de ácido clorhídrico 3 N durante 30 minutos, filtrar para extraer el óxido férrico insoluble y agregar al filtrado hidróxido de amonio 6 N hasta redissolver el precipitado y luego agregar 5 ml más de hidróxido de amonio 6 N. [NOTA: guardar una parte de esta solución para el ensayo de *Calcio o magnesio*]. A 10 ml de esta solución agregar 2 ml de oxalato de amonio (SR): no se debe producir más que una ligera turbidez.

Calcio o magnesio

Agregar 2 ml de fosfato dibásico de sodio (SR) a una porción de 10 ml de la solución preparada en *Calcio*: no se debe producir más que una ligera turbidez.

Plomo

A 1,0 g de Calamina agregar 15 ml de agua, agitar, agregar 3 ml de ácido acético glacial y calentar en un baño de vapor hasta disolución. Filtrar y agregar 5 gotas de cromato de potasio (SR): no se debe producir turbidez.

Límite de arsénico <540>

Método I. No más de 8 ppm.

Pérdida por calcinación <670>

Pesar exactamente alrededor de 2,0 g de Calamina, calcinar a 500 °C hasta peso constante: no debe perder más de 2,0 % de su peso.

Control microbiológico de productos no obligatoriamente estériles <90>

Debe cumplir con los requisitos del ensayo para ausencia de *Staphylococcus aureus* y *Pseudomonas aeruginosa*.

VALORACIÓN

Pesar exactamente alrededor de 1,5 g de Calamina recientemente sometida a ignición, digerir con 50,0 ml de ácido sulfúrico 1 N (SV), calentando suavemente hasta que no se disuelva más. Filtrar la mezcla y lavar el residuo en el filtro con agua caliente hasta que el último lavado sea neutro al papel de tornasol. Combinar los lavados con el filtrado y agregar 2,5 g de cloruro de amonio, enfriar, agregar naranja de metilo (SR) y titular con hidróxido de sodio 1 N (SV). Cada ml de ácido sulfúrico 1 N equivale a 40,69 mg de ZnO.

CALCIO, FOSFATO DIBÁSICO DE

CaHPO ₄	PM: 136,1	7757-93-9
Dihidrato	PM: 172,1	7789-77-7

Definición - Fosfato Dibásico de Calcio es anhidro o contiene dos moléculas de agua de hidratación. Debe contener no menos de 98,0 por ciento y no más de 105,0 por ciento de fosfato dibásico de calcio anhidro (CaHPO₄) o de fosfato dibásico de calcio dihidrato (CaHPO₄ · 2H₂O) y debe cumplir con las siguientes especificaciones.

Caracteres generales - Polvo cristalino blanco. Estable al aire. Soluble en ácido clorhídrico 3 N y en ácido nítrico 2 N; prácticamente insoluble en agua; insoluble en alcohol.

CONSERVACIÓN

En envases bien cerrados.

ENSAYOS

Identificación

A - Disolver con calentamiento aproximadamente 100 mg de Fosfato Dibásico de Calcio en una mezcla de 5 ml de ácido clorhídrico 3 N y 5 ml de agua, agregar 2,5 ml de hidróxido de amonio 6 N, gota a gota, con agitación y luego agregar 5 ml de oxalato de amonio (SR): se debe formar un precipitado blanco.

B - A 10 ml de una solución de Fosfato Dibásico de Calcio al 1 %, agregar unas gotas de ácido nítrico. Entibiar y agregar 10 ml de molibdato de amonio (SR): se debe formar un precipitado amarillo de fosfomolibdato de amonio.

Sustancias insolubles en ácido

Colocar 5,0 g de Fosfato Dibásico de Calcio en una mezcla de 40 ml de agua y 10 ml de ácido clorhídrico, calentar hasta disolución completa y diluir con agua a 100 ml. Si queda un residuo insoluble, filtrar, lavar con agua caliente hasta que el último lavado no presente más cloruro y secar el residuo a 105 °C durante 1 hora: el peso del residuo no debe ser mayor de 10 mg (0,2 %).

Bario

Calentar 500 mg de Fosfato Dibásico de Calcio con 10 ml de agua y, gota a gota, agregar ácido clorhídrico, agitando después de cada agregado, hasta disolución completa. Filtrar y agregar 2 ml de sulfato de potasio (SR) al filtrado: no se debe producir turbidez dentro de los 10 minutos.

Carbonato

Mezclar 1,0 g de Fosfato Dibásico de Calcio con 5 ml de agua y agregar 2 ml de ácido clorhídrico: no se debe producir efervescencia.

Límite de fluoruro

[NOTA: preparar y almacenar todas las soluciones en envases plásticos.]

Solución reguladora de citrato - Disolver 73,5 g de citrato de sodio en agua para obtener 250 ml.

Solución estándar - Disolver una cantidad exactamente pesada de fluoruro de sodio en agua para obtener una solución de aproximadamente 1,1052 mg por ml. Transferir 20,0 ml de esta solución a un matraz aforado de 100 ml que contenga 50 ml de *Solución reguladora de citrato*, completar a volumen con agua y mezclar. Cada ml de esta solución contiene 100 µg de ion fluoruro.

Sistema de electrodos - Emplear un electrodo específico para fluoruro y un electrodo de referencia de plata-cloruro de plata conectado a un potenciómetro capaz de medir potenciales con una sensibilidad mínima de ± 0,2 mV (ver 250. *Determinación del pH*).

Curva de calibración - Transferir 50,0 ml de *Solución reguladora de citrato* y 2,0 ml de ácido clorhídrico a un vaso de precipitados y agregar agua hasta completar 100 ml. Agregar una barra de agitación magnética con cubierta de plástico, sumergir los electrodos en la solución, agitar durante 15 minutos y leer el potencial, en mV. Continuar agitando y, a intervalos de 5 minutos, agregar 100, 100, 300 y 500 µl de *Solución estándar*, leyendo el potencial 5 minutos después de cada agregado. Graficar el logaritmo de la concentración acumulada de ion fluoruro (0,1, 0,2, 0,5 y 1,0 µg por ml) en función del potencial, en mV.

Solución muestra - Transferir 2,0 g de Fosfato Dibásico de Calcio a un vaso de precipitados que contiene una barra de agitación con cubierta plástica, agregar 20 ml de agua, 2,0 ml de ácido clorhídrico y agitar hasta disolver. Agregar 50,0 ml de *Solución reguladora de citrato* y agua suficiente para obtener 100 ml.

Procedimiento - Enjuagar y secar los electrodos, sumergirlos en la *Solución muestra*, agitar durante 5 minutos y leer el potencial, en mV. A partir del potencial medido y de la *Curva de calibración* determinar la concentración *C* en µg por ml de ion fluoruro en la *Solución muestra*. Calcular el porcentaje de fluoruro en la porción de Fosfato Dibásico de Calcio en ensayo, multiplicando *C* por 0,005: no debe contener más de 0,005 %.

Límite de arsénico <540>

Método I. Preparar la *Solución muestra* disolviendo 1,0 g de Fosfato Dibásico de Calcio en 25 ml de ácido clorhídrico 3 N y diluir con agua a 55 ml: la solución resultante debe cumplir con los requisitos del ensayo, omitiendo el agregado de 20 ml de ácido sulfúrico 7 N especificado en *Procedimiento*: no más de 3 ppm.

Límite de cloruro y sulfato <560>

Cloruro - A 300 mg de Fosfato Dibásico de Calcio agregar 10 ml de agua y 2 ml de ácido nítrico. Calentar suavemente, si fuera necesario, para disolver. Diluir a 25 ml, filtrar si fuera necesario, y agregar 1 ml de nitrato de plata (SR): la turbidez no debe ser mayor a la producida por 1,0 ml de ácido clorhídrico 0,020 N (0,25 %).

Sulfato - Disolver 1,0 g de Fosfato Dibásico de Calcio en la menor cantidad posible de ácido clorhídrico 3 N, diluir con agua a 100 ml y filtrar, si fuera necesario. A 20 ml del filtrado, agregar 1 ml de cloruro de bario (SR): la turbidez no debe ser mayor a la producida por 1,0 ml de ácido sulfúrico 0,020 N (0,5 %).

Límite de hierro <580>

Solución muestra - Disolver 2,5 g de Fosfato Dibásico de Calcio en 20 ml de ácido clorhídrico diluido. Filtrar si fuera necesario. Agregar amoníaco (SR) hasta que se forme un precipitado. Disolver agregando una mínima cantidad de ácido clorhídrico diluido y diluir a 50 ml con agua. Diluir 0,5 ml de esta solución a 10 ml con agua.

Solución estándar - Diluir 1 en 10 la *Solución estándar de hierro* preparada según se indica en 580. *Límite de hierro*.

Procedimiento - Transferir a sendos tubos de Nessler 10 ml de la *Solución muestra* y 10 ml de la *Solución estándar*. Agregar a cada tubo 2 ml de una solución de ácido cítrico al 20 % y 0,1 ml de ácido tioglicólico. Mezclar, alcalinizar con amoníaco y diluir a 20 ml con agua. Después de 5 minutos, el color rosa de la *Solución muestra* no debe ser más intenso que el de la *Solución estándar*. (400 ppm).

Límite de metales pesados <590>

Método I. Calentar 1,3 g de Fosfato Dibásico de Calcio con 3 ml de ácido clorhídrico 3 N hasta disolución completa, diluir con agua a 50 ml y filtrar. El límite es 0,003 %.

Pérdida por calcinación <670>

Someter a ignición entre 800 y 825 °C hasta peso constante: el Fosfato Dibásico de Calcio anhidro debe perder entre 6,6 y 8,5 % de su peso y la forma dihidratada debe perder entre 24,5 y 26,5 % de su peso.

Impurezas orgánicas volátiles <520>

Método II.

VALORACIÓN

Pesar exactamente alrededor de 250 mg de Fosfato Dibásico de Calcio, transferir a un vaso de precipitados de 250 ml y disolver en una mezcla de 5 ml de ácido clorhídrico y 3 ml de agua, con la ayuda de un agitador magnético, calentando suavemente si fuera necesario. Agregar cuidadosamente 125 ml de agua y, con agitación constante y en el siguiente orden agregar: 0,5 ml de trietanolamina, 300 mg de azul de hidroxinaftol y desde una bureta de 50 ml, aproximadamente 23 ml de edetato disódico 0,05 M (SV). Agregar una solución de hidróxido de sodio 45 en 100 hasta que el color rojo inicial cambie a un color azul claro y continuar agregando gota a gota hasta que el color cambie a violeta. Luego agregar 0,5 ml adicionales. El pH de ésta solución debe estar comprendido entre 12,3 y 12,5. Continuar la titulación gota a gota con edetato disódico 0,05 M (SV) hasta punto final color azul claro que persista durante no menos de 1 minuto. Cada ml de edetato disódico 0,05 M equivale a 6,803 mg de CaHPO_4 o a 8,604 mg de $\text{CaHPO}_4 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$.

ROTULADO

Indicar en el rótulo si Fosfato Dibásico de Calcio es anhidro o dihidrato.

CALCIO, FOSFATO TRIBÁSICO DE

$\text{Ca}_5(\text{OH})(\text{PO}_4)_3$ PM: 502,3 12167-74-7

Definición - Fosfato Tribásico de Calcio consiste en una mezcla variable de fosfatos de calcio con una composición aproximada de $10\text{CaO} \cdot 3\text{P}_2\text{O}_5 \cdot \text{H}_2\text{O}$. Debe contener no menos de 34,0 por ciento y no más de 40,0 por ciento de calcio (Ca) y debe cumplir con las siguientes especificaciones.

Caracteres generales - Polvo cristalino blanco. Estable al aire. Fácilmente soluble en ácido clorhídrico 3 N y ácido nítrico 2 N; prácticamente insoluble en agua; insoluble en alcohol.

CONSERVACIÓN

En envases bien cerrados.

ENSAYOS

Identificación

A - A una solución de Fosfato Tribásico de Calcio caliente con un ligero exceso de ácido nítrico, agregar molibdato de amonio (SR): se debe formar un precipitado color amarillo.

B - Debe responder al ensayo a la llama para *Calcio* <410>.

Carbonato

Proceder según se indica en *Carbonato* en *Fosfato Dibásico de Calcio*.

Sustancias solubles en agua

Digerir 2,0 g de Fosfato Tribásico de Calcio con 100 ml de agua en un baño de vapor durante 30 minutos, enfriar, agregar agua suficiente para restaurar el volumen original, agitar y filtrar. Evaporar 50 ml del filtrado en una cápsula de porcelana previamente pesada, en un baño de vapor hasta sequedad y secar el residuo a 120 °C hasta peso constante: el peso del residuo no debe ser mayor de 5 mg (0,5 %).

Sustancias insolubles en ácidos

Si queda un residuo insoluble en el ensayo para *Carbonato*, calentar a ebullición la solución, filtrar, lavar el residuo con agua caliente hasta que el último lavado no contenga cloruro y someter a ignición el residuo hasta peso constante: el peso del residuo no debe ser mayor de 4 mg (0,2 %).

Bario

Mezclar 500 mg de Fosfato Tribásico de Calcio con 10 ml de agua, calentar, agregar ácido clorhídrico, gota a gota, hasta disolución y luego agregar

2 gotas de ácido en exceso. Filtrar y agregar al filtrado 1 ml de sulfato de potasio (SR): no se debe producir turbidez durante los 15 minutos siguientes.

Sal dibásica y óxido de calcio

Pesar exactamente alrededor de 1,5 g de Fosfato Tribásico de Calcio y disolver en 25,0 ml de ácido clorhídrico 1 N (SV). Calentar si fuera necesario. Enfriar y titular lentamente el exceso de ácido clorhídrico 1 N, agitando constantemente, con hidróxido de sodio 0,1 N (SV) hasta alcanzar un pH de 4,0, determinado potenciométricamente. No deben consumirse menos de 13,0 ml ni más de 14,3 ml de ácido clorhídrico 1 N por cada gramo de sal, calculado sobre la sustancia calcinada.

Límite de fluoruro

[NOTA: preparar y almacenar todas las soluciones en envases plásticos.]

Solución reguladora de citrato, *Solución estándar* y *Sistema de electrodos* - Proceder según se indica en *Límite de fluoruro* en *Fosfato Dibásico de Calcio*.

Curva de calibración - Transferir 50,0 ml de *Solución reguladora de citrato* y 3,0 ml de ácido clorhídrico a un vaso de precipitados y agregar agua hasta completar 100 ml. Agregar una barra de agitación con cubierta de plástico, sumergir los electrodos en la solución, agitar durante 15 minutos y leer el potencial, en mV. Continuar agitando y, a intervalos de 5 minutos, agregar 100; 100; 300; 500 y 500 de *Solución estándar*, leyendo el potencial 5 minutos después de cada agregado. Graficar el logaritmo de la concentración acumulada de ion fluoruro (0,1; 0,2; 0,5; 1,0 y 1,5 µg por ml) en función del potencial, en mV.

Procedimiento - Proceder según se indica en *Límite de fluoruro* en *Fosfato Dibásico de Calcio*, pero emplear 3,0 ml de ácido clorhídrico, en lugar de 2,0 ml. No más de 0,0075 %.

Límite de nitrato

Mezclar 200 mg de Fosfato Tribásico de Calcio con 5 ml de agua y agregar ácido clorhídrico suficiente para disolver. Diluir con agua a 10 ml, agregar 0,20 ml de índigo carmín (SR), luego agregar, agitando, 10 ml de ácido sulfúrico: el color azul debe persistir durante al menos 5 minutos.

Límite de arsénico <540>

Método I. Preparar la *Solución muestra*, disolviendo 1,0 g de Fosfato Tribásico de Calcio en la cantidad necesaria de ácido clorhídrico 3 N. No más de 3 ppm.

Límite de cloruro y sulfato <560>

Cloruro - Disolver 500 mg de Fosfato Tribásico de Calcio en 25 ml de ácido nítrico 2 N y agregar

1 ml de nitrato de plata (SR): la turbidez no debe ser mayor a la producida por 1,0 ml de ácido clorhídrico 0,020 N (0,14 %).

Sulfato - Disolver 500 mg de Fosfato Tribásico de Calcio en la menor cantidad posible de ácido clorhídrico 3 N, diluir con agua a 100 ml, filtrar, si fuera necesario y, a 25 ml del filtrado, agregar 1 ml de cloruro de bario (SR): la turbidez no debe ser mayor a la producida por 1,0 ml de ácido sulfúrico 0,020 N (0,8 %).

Límite de hierro <580>

Solución muestra, Solución estándar y Procedimiento - Proceder según se indica en *Límite de hierro* en *Fosfato Dibásico de Calcio*.

Límite de metales pesados <590>

Método I. Mezclar 1,3 g de Fosfato Tribásico de Calcio con 9 ml de ácido clorhídrico 3 N, diluir con agua a 50 ml y calentar a ebullición. Enfriar a temperatura ambiente y filtrar [NOTA: filtrar la mezcla después de ajustar el pH]. No más de 0,003 %.

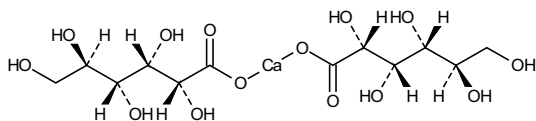
Pérdida por calcinación <670>

Someter a ignición a 800 °C durante 30 minutos: no debe perder más de 8,0 % de su peso.

VALORACIÓN

Proceder según se indica para *Valoración* en *Fosfato Dibásico de Calcio*, empleando aproximadamente 150 mg de Fosfato Tribásico de Calcio exactamente pesados, en lugar de Fosfato Dibásico de Calcio. Cada ml de edetato disódico 0,05 M equivale a 2,004 mg de Ca.

CALCIO, GLUCONATO DE



$C_{12}H_{22}CaO_{14}$ PM: 430,4 299-28-5

Monohidrato PM: 448,4

Definición - Gluconato de Calcio es la Sal cálcica del ácido *D*-glucónico (2:1). Es anhidro o contiene una molécula de agua de hidratación. La forma anhidra debe contener no menos de 98,0 por ciento y no más de 102,0 por ciento de $C_{12}H_{22}CaO_{14}$, calculado sobre la sustancia seca. La forma monohidrato debe contener no menos de 98,5 por ciento y no más de 102,0 por ciento de $C_{12}H_{22}CaO_{14} \cdot H_2O$. Gluconato de Calcio debe cumplir con las siguientes especificaciones.

Caracteres generales - Polvo cristalino o gránulos blancos. Inodoro. Estable al aire. Sus soluciones son neutras al tornasol. Fácilmente soluble en agua a ebullición; moderada y lentamente soluble en agua; insoluble en alcohol.

Sustancia de referencia - Gluconato de Potasio SR-FA.

CONSERVACIÓN

En envases bien cerrados.

ENSAYOS

Identificación

A - Una solución de Gluconato de Calcio 1 en 50 debe responder a los ensayos para *Calcio* <410>.

B - Aplicar la siguiente técnica cromatográfica.

Fase estacionaria - Emplear una placa para cromatografía en capa delgada (ver 100. *Cromatografía*) recubierta con gel de sílice para cromatografía.

Fase móvil - Alcohol, agua, hidróxido de amonio y acetato de etilo (50:30:10:10).

Solución muestra - Disolver una porción de Gluconato de Calcio en agua para obtener una solución de aproximadamente 10 mg por ml, calentar en un baño de agua a 60 °C si fuera necesario.

Solución estándar - Disolver una cantidad de Gluconato de Potasio SR-FA en agua para obtener una solución de aproximadamente 10 mg por ml, calentar en un baño de agua a 60 °C si fuera necesario.

Revelador - Transferir 2,5 g de molibdato de amonio a un matraz aforado de 100 ml, disolver en

aproximadamente 50 ml de ácido sulfúrico 2 N, agregar 1,0 g de sulfato cérico, agitar por rotación hasta disolver, completar a volumen con ácido sulfúrico 2 N y mezclar.

Procedimiento - Aplicar por separado sobre la placa 5 µl de la *Solución muestra* y 5 µl de la *Solución estándar*. Dejar secar las aplicaciones y desarrollar los cromatogramas hasta que el frente del solvente haya recorrido aproximadamente tres cuartas partes de la longitud de la placa. Retirar la placa de la cámara y secar a 110 °C durante 20 minutos. Dejar enfriar, pulverizar sobre la placa con *Revelador* y calentar la placa a 110 °C durante 10 minutos: la mancha principal en el cromatograma obtenido a partir de la *Solución muestra* se debe corresponder en color, tamaño y valor de R_f a la obtenida con la *Solución estándar*.

Sustancias reductoras

Transferir 1,0 g de Gluconato de Calcio a un erlenmeyer de 250 ml, disolver en 20 ml de agua caliente, enfriar y agregar 25 ml de citrato cúprico alcalino (SR). Cubrir la boca del erlenmeyer, calentar a ebullición suavemente durante 5 minutos, exactamente medidos, y enfriar rápidamente a temperatura ambiente. Agregar 25 ml de ácido acético 0,6 N, 10,0 ml de iodo 0,1 N (SV) y 10 ml de ácido clorhídrico 3 N. Titular con tiosulfato de sodio 0,1 N (SV), agregando 3 ml de almidón (SR) cerca del punto final. Realizar una determinación con un blanco y hacer las correcciones necesarias (ver 780. *Volumetría*). Cada ml de tiosulfato de sodio 0,1 N equivale a 2,7 mg de sustancias reductoras (1,0 % como glucosa).

Límite de arsénico <540>

Método I. Disolver 1,0 g de Gluconato de Calcio en una mezcla de 10 ml de ácido clorhídrico y 20 ml de agua y diluir con agua a 55 ml: debe cumplir con los requisitos del ensayo, excepto que debe omitirse el agregado de 20 ml de ácido sulfúrico 7 N indicado en *Procedimiento*. El límite es 3 ppm.

Límite de cloruro y sulfato <560>

Cloruro - Una porción de 1,0 g de Gluconato de Calcio no debe presentar más cloruro que el que corresponde a 1 ml de ácido clorhídrico 0,020 N (0,07 %).

Sulfato - Una porción de 2,0 g de Gluconato de Calcio disuelta en agua a ebullición no debe presentar más sulfato que el que corresponde a 1 ml de ácido sulfúrico 0,020 N (0,05 %).

Límite de metales pesados <590>

Método II. No más de 0,002 %.

Pérdida por secado <680>

Secar a 105 °C durante 16 horas: la forma anhidra no debe perder más de 3,0 % de su peso; la forma monohidrato no debe perder más de 2,0 % de su peso.

Control microbiológico de productos no obligatoriamente estériles <90>

No debe contener más de 10^3 microorganismos aerobios viables, determinados por recuento en placa.

Impurezas orgánicas volátiles <520>

Método I.

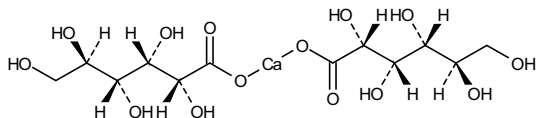
VALORACIÓN

Pesar exactamente alrededor de 800 mg de Gluconato de Calcio y disolver en 150 ml de agua que contenga 2 ml de ácido clorhídrico 3 N. Mientras se agita, preferentemente con un agitador magnético, agregar aproximadamente 30 ml de edetato disódico 0,05 M (SV) desde una bureta de 50 ml. Agregar 15 ml de hidróxido de sodio 1 N y 300 mg de azul de hidroxinaftol y continuar la titulación hasta punto final color azul. Realizar una determinación con un blanco y hacer las correcciones necesarias (ver 780. *Volumetría*). Cada ml de edetato disódico 0,05 M equivale a 21,52 mg de $C_{12}H_{22}CaO_{14}$.

ROTULADO

Indicar en el rótulo si Gluconato de Calcio es anhidro o monohidrato. La cantidad de Gluconato de Calcio indicada en el rótulo de cualquier preparación que la contenga se debe expresar como Gluconato de Calcio anhidro. Indicar en el rótulo que Gluconato de Calcio está destinado a la preparación de formas farmacéuticas orales.

CALCIO, GLUCONATO DE CALIDAD INYECTABLE



$C_{12}H_{22}CaO_{14}$ PM: 430,4 299-28-5

Monohidrato PM: 448,4

Definición - Gluconato de Calcio Calidad Inyectable es la Sal cálcica del ácido *D*-glucónico (2:1). Es anhidro o contiene una molécula de agua de hidratación. La forma anhidra debe contener no menos de 98,0 por ciento y no más de 102,0 por ciento de $C_{12}H_{22}CaO_{14}$, calculado sobre la sustancia seca. La forma monohidrato debe contener no menos de 99,0 por ciento y no más de 101,0 por ciento de $C_{12}H_{22}CaO_{14} \cdot H_2O$. Gluconato de Calcio Calidad Inyectable debe cumplir con las siguientes especificaciones.

Caracteres generales - Polvo cristalino o gránulos blancos. Inodoro. Estable al aire. Sus soluciones son neutras al tornasol. Fácilmente soluble en agua a ebullición; moderada y lentamente soluble en agua; insoluble en alcohol.

Sustancia de referencia - Gluconato de Potasio SR-FA.

CONSERVACIÓN

En envases bien cerrados.

ENSAYOS

Identificación

A - Proceder según se indica en *Identificación A* para *Gluconato de Calcio*.

B - Proceder según se indica en *Identificación B* para *Gluconato de Calcio*.

Límite de magnesio y metales alcalinos

Disolver 1,0 g de Gluconato de Calcio Calidad Inyectable en 100 ml de agua hirviendo, agregar 10 ml de cloruro de amonio (SR), 1 ml de hidróxido de amonio y 50 ml de oxalato de amonio (SR) calentado entre 70 y 80 °C. Dejar reposar durante 4 horas, diluir con agua a 200 ml y filtrar. Evaporar hasta sequedad 100 ml del filtrado y someter a ignición hasta peso constante. El peso del residuo no debe ser mayor de 2 mg (0,4 %).

Sustancias reductoras

Proceder según se indica en *Sustancias reductoras* para *Gluconato de Calcio*.

Límite de fosfato

Solución muestra - A 10,0 g de Gluconato de Calcio Calidad Inyectable agregar 90 ml de agua caliente (entre 70 y 80 °C) y llevar a ebullición, agitando por rotación, durante 10 segundos para obtener una solución transparente. Diluir 1 ml de esta solución con agua para obtener 100 ml.

Solución estándar - Diluir 1,0 ml de una solución que contenga 0,716 mg de fosfato monobásico de potasio por ml con agua para obtener 100 ml. A 2,0 ml de esta solución agregar 98 ml de agua.

Procedimiento - Agregar 4 ml de ácido sulfomolibdico (SR) a la *Solución muestra* y a la *Solución estándar*, respectivamente y mezclar. A ambas soluciones agregar 0,1 ml de una mezcla recientemente preparada de ácido clorhídrico 3 N y cloruro estañoso concentrado (SR) (10:1) y mezclar. Después de 10 minutos el color que se observa en la *Solución muestra* no debe ser más intenso que el obtenido con la *Solución estándar* (0,01 %).

Límite de oxalato

Sistema cromatográfico - Emplear un equipo para cromatografía de líquidos con un detector de conductancia, una guardacolumna de 5 cm × 4 mm con fase estacionaria de intercambio aniónico fuerte de 15 μm, una columna de 25 cm × 4 mm con la misma fase estacionaria y una columna supresora de aniones de tipo micromembrana, conectada en serie con la guardacolumna y la columna. La columna supresora de aniones está provista de una micromembrana que separa la *Fase móvil* de la *Solución regeneradora* que fluye en contracorriente respecto a la *Fase móvil*, con un caudal de aproximadamente 7 ml por minuto. Equilibrar el sistema durante aproximadamente 15 minutos con *Fase móvil*, empleando un caudal de aproximadamente 2 ml por minuto.

Fase móvil - Preparar una solución de bicarbonato de sodio y carbonato de sodio en agua de aproximadamente 0,0017 M y 0,0018 M, respectivamente. Filtrar y desgasificar. Hacer los ajustes necesarios (ver *Aptitud del sistema* en 100. *Cromatografía*).

Solución regeneradora - Solución de ácido sulfúrico 0,0125 M en agua.

Diluyente - Diluir 1 ml de ácido clorhídrico en agua para obtener un volumen de 1.200 ml.

Solución estándar - Disolver una cantidad exactamente pesada de oxalato de sodio en *Diluyente* para obtener una solución de aproximadamente 1,5 μg por ml.

Solución muestra - Pesar exactamente alrededor de 500 mg de Gluconato de Calcio Calidad Inyectable, transferir a un matraz aforado de 25 ml, disol-

ver en *Diluyente*, sonicar si fuera necesario, completar a volumen con el mismo solvente y mezclar.

Aptitud del sistema (ver 100. *Cromatografía*) - Cromatografiar la *Solución estándar* y registrar las respuestas de los picos según se indica en *Procedimiento*: la eficiencia de la columna determinada a partir del pico de gluconato de calcio no debe ser menor de 2.500 platos teóricos, el factor de asimetría no debe ser mayor de 1,2; la desviación estándar relativa para inyecciones repetidas no debe ser mayor de 2,0 %.

Procedimiento - Inyectar por separado en el cromatógrafo volúmenes iguales (aproximadamente 50 µl) de la *Solución estándar* y la *Solución muestra*, registrar los cromatogramas y medir las respuestas de los picos principales. Calcular el porcentaje de oxalato en la porción de Gluconato de Calcio Calidad Inyectable en ensayo por la fórmula siguiente:

$$(88,0/134,0)0,005C(r_M/r_E)$$

en la cual 88,0 y 134,0 son los pesos moleculares de oxalato y de oxalato de sodio, respectivamente, C es la concentración en µg por ml de oxalato de sodio en la *Solución estándar*, y r_M y r_E son las respuestas de los picos de oxalato en la *Solución muestra* y la *Solución estándar*, respectivamente: no debe contener más de 0,01 %.

Límite de arsénico <540>

Proceder según se indica en *Límite de arsénico* para *Gluconato de Calcio*.

Límite de cloruro y sulfato <560>

Cloruro - Una porción de 1,0 g de Gluconato de Calcio Calidad Inyectable debe presentar más cloruro que el que corresponde a 0,07 ml de ácido clorhídrico 0,020 N (0,005 %).

Sulfato - Una porción de 2,0 g de Gluconato de Calcio Calidad Inyectable disuelta en agua a ebullición no debe presentar más sulfato que el que corresponde a 0,1 ml de ácido sulfúrico 0,020 N (0,005 %).

Límite de hierro <580>

Soluciones estándar - Transferir 2,0, 4,0 y 10,0 ml de *Solución estándar de hierro (10 ppm)* (ver 580. *Límite de hierro*) a sendos matraces aforados de 100 ml, cada uno conteniendo 1,37 g de cloruro de calcio, cuyo contenido de hierro debe ser inferior a 5 ppm, completar a volumen con ácido clorhídrico 2 N y mezclar. Estas soluciones contienen 0,2; 0,4 y 1,0 µg de hierro por ml cada una.

Solución muestra - Transferir 1,0 g de Gluconato de Calcio Calidad Inyectable a un erlenmeyer de cuarzo de 100 ml, agregar 20 ml de ácido nítrico 12 N y calentar a ebullición hasta que se liberen

vapores. Agregar 0,5 ml de peróxido de hidrógeno al 30 % y calentar nuevamente hasta que se liberen vapores. Repetir este proceso hasta que el volumen se reduzca aproximadamente a 5 ml. Enfriar, agregar 1,0 ml de ácido perclórico y calentar a ebullición. [*Precaución - No calentar por encima de 190 °C o evaporar hasta sequedad debido al peligro de explosión*]. Transferir esta solución a un matraz aforado de 25 ml, completar a volumen con ácido clorhídrico 2 N y mezclar.

Solución blanco - Proceder según se indica en *Solución muestra* pero empleando 0,34 g de cloruro de calcio, cuyo contenido de hierro debe ser inferior a 5 ppm, en lugar de Gluconato de Calcio.

Procedimiento - Determinar concomitantemente las absorbancias de las *Soluciones estándar* y la *Solución muestra* en la línea de emisión del hierro a 248,3 nm, con un espectrofotómetro de absorción atómica (ver 440. *Espectrofotometría de absorción y emisión atómica*) equipado con una lámpara de hierro de cátodo hueco y una llama de aire-acetileno, emplear la *Solución blanco* como blanco y hacer las correcciones por interferencia del deuterio. Graficar las absorbancias de las *Soluciones estándar* en función de la concentración en µg por ml de hierro y calcular la ecuación recta que mejor ajuste. Determinar la concentración C en µg por ml de hierro en la *Solución muestra*. Calcular la concentración de hierro en ppm en la porción de Gluconato de Calcio Calidad Inyectable en ensayo, multiplicando C por 25. El límite es 5 ppm.

Límite de metales pesados <590>

Método II. No más de 0,001 %.

Pérdida por secado <680>

Proceder según se indica en *Perdida por secado* para *Gluconato de Calcio*: la forma anhidra no debe perder más de 3,0 % de su peso; la forma monohidrato no debe perder más de 1,0 % de su peso.

Control microbiológico de productos no obligatoriamente estériles <90>

No debe contener más de 10^3 microorganismos aerobios viables, determinados por recuento en placa y debe cumplir con el ensayo para *Escherichia coli*, *Pseudomonas aeruginosa* y *Staphylococcus aureus*.

Ensayo de endotoxinas bacterianas <330>

No debe contener más de 167 Unidades de Endotoxina por gramo de Gluconato de Calcio Calidad Inyectable.

Impurezas orgánicas volátiles <520>

Método I.

VALORACIÓN

Proceder según se indica en *Valoración para Gluconato de Calcio*.

ROTULADO

Indicar en el rótulo si Gluconato de Calcio Calidad Inyectable es anhidro o monohidrato. La cantidad de Gluconato de Calcio Calidad Inyectable indicada en el rótulo de cualquier preparación que la contenga se debe expresar como Gluconato de Calcio anhidro. Indicar en el rótulo que Gluconato de Calcio Calidad Inyectable está destinado a la preparación de formas farmacéuticas inyectables.

CALCIO, ÓXIDO DE

CaO PM: 56,1 1305-78-8

Definición - Óxido de Calcio debe contener no menos de 98,0 por ciento de CaO, luego de ser incinerado hasta peso constante y debe cumplir con las siguientes especificaciones.

Caracteres generales - Masas blancas duras. En contacto con el aire, absorbe lentamente dióxido de carbono y humedad. Muy poco soluble en agua en ebullición; prácticamente insoluble en alcohol.

CONSERVACIÓN

En envases de cierre perfecto.

ENSAYOS

Identificación

A - Humedecer una porción de Óxido de Calcio con agua: se debe generar calor y se debe obtener un polvo blanco. Al polvo obtenido, agregar cinco veces su masa en agua: la mezcla obtenida debe ser alcalina.

B - Disolver 1 g de Óxido de Calcio en 20 ml de agua con la ayuda de unas gotas de ácido acético: la solución obtenida debe responder a los ensayos para *Calcio* <410>.

Sustancias insolubles en ácido

Desintegrar 5 g de Óxido de Calcio con una pequeña cantidad de agua, agregar 100 ml de agua, agregar gota a gota ácido clorhídrico con agitación hasta que la solución sea ácida. Agregar 1 ml de ácido clorhídrico, calentar a ebullición esta solución durante 5 minutos, enfriar y filtrar a través de un embudo filtrante de vidrio con placa de porosidad 4. Lavar el residuo obtenido con agua hirviendo hasta que no se produzca turbidez frente al agregado de nitrato de plata (SR), secar a 105 °C hasta peso constante: el peso del residuo no debe ser mayor de 10,0 mg.

Carbonato

Desintegrar 1,0 g de Óxido de Calcio con una pequeña cantidad de agua, agregar 50 ml de agua y mezclar. Dejar reposar, eliminar el sobrenadante y agregar un exceso de ácido clorhídrico diluido al residuo obtenido: no se debe producir efervescencia.

Magnesio y metales alcalinos

Disolver 1,0 g de Óxido de Calcio en 75 ml de agua con la ayuda de unas gotas de ácido clorhídrico, agregar 1 ml de ácido clorhídrico y calentar a ebullición durante 1 ó 2 minutos. Neutralizar con amoníaco (SR), agregar en gotas un exceso de oxalato de amonio (SR) y calentar en un baño de agua durante 2 horas. Enfriar, diluir con agua a 200 ml,

mezclar y filtrar. Transferir 50 ml del filtrado a un recipiente apropiado, agregar 0,5 ml de ácido sulfúrico, evaporar hasta sequedad y calentar el residuo obtenido a 600 °C hasta peso constante: el peso del residuo no debe ser mayor de 15 mg.

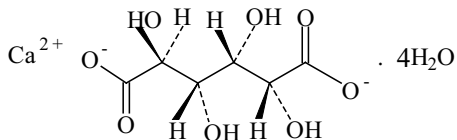
Determinación del residuo de ignición <270>

No más de 10,0 %, determinado a 900 °C.

VALORACIÓN

Pesar exactamente alrededor de 700 mg de Óxido de Calcio, previamente sometido a ignición a 900 °C hasta peso constante y enfriado en desecador, disolver en una mezcla de 50 ml de agua y 8 ml de ácido clorhídrico diluido (1 en 3) con ayuda de calor. Enfriar, diluir con agua a 250 ml y transferir 10 ml de esta solución a un erlenmeyer. Agregar 50 ml de agua, 2 ml de hidróxido de potasio 8 M y 100 mg de una mezcla de 500 mg de ácido 2-hidroxi-1-(2'-hidroxi-4'-sulfo-1'naftilazo)-3-naftoico y 50 g de sulfato de sodio anhidro, previamente triturada hasta que sea homogénea, como indicador. Titular con edetato disódico 0,02 M (SV) hasta que el color púrpura rojizo de la solución vire al azul. Realizar una determinación con un blanco y hacer las correcciones necesarias (ver 780. *Volumetría*). Cada ml de edetato disódico 0,02 M (SV) equivale a 1,12 mg de CaO.

CALCIO, SACARATO DE



$C_6H_8CaO_8 \cdot 4H_2O$ PM: 320,3 5793-89-5

Definición - Sacarato de Calcio es la sal de calcio del Ácido *D*-glucárico de calcio. Debe contener no menos de 98,5 por ciento y no más de 102,0 por ciento de $C_6H_8CaO_8 \cdot 4H_2O$ y debe cumplir con las siguientes especificaciones.

Caracteres generales - Polvo cristalino blanco. Soluble en ácidos minerales diluidos y soluciones de gluconato cálcico, poco soluble en agua caliente, muy poco soluble en agua fría y alcohol, prácticamente insoluble en éter y cloroformo.

Sustancia de referencia - Sacarato de Calcio SR-FA.

CONSERVACIÓN

En envases bien cerrados.

ENSAYOS

Identificación

A - Disolver 0,2 g de Sacarato de Calcio en 10 ml de agua acidificada con 2 ml de ácido clorhídrico: la solución obtenida debe responder a los ensayos para *Calcio* <410>.

B - Absorción infrarroja <460>. *En Suspensión*.

Determinación de la rotación óptica <170>

Rotación específica: entre +18,5° y +22,5°.

Solución muestra: 60 mg por ml, en ácido clorhídrico 4,8 N [NOTA: dejar reposar durante 1 hora].

Límite de cloruro y sulfato <560>

Cloruro - A 500 mg de Sacarato de Calcio, agregar 10 ml de agua y acidular con 2 ml de ácido nítrico: la solución no debe presentar mas cloruro que el correspondiente a 0,50 ml de ácido clorhídrico 0,020 N (700 ppm).

Sulfato - A 500 mg de Sacarato de Calcio, agregar 10 ml de agua y acidular con 2 ml de ácido clorhídrico: la solución no debe presentar mas sulfato que el correspondiente a 0,60 ml de ácido sulfúrico 0,020 N (1.200 ppm).

Límite de metales pesados <590>

Método II. No más de 20 ppm.

Sacarosa y azúcares reductores

Disolver 500 mg de Sacarato de Calcio en 10 ml de agua mediante el agregado de 2 ml de ácido clorhídrico y calentar a ebullición durante 2 minutos. Enfriar la solución, agregar 15 ml de carbonato de sodio (SR), dejar reposar durante 5 minutos y filtrar. Agregar 5 ml de filtrado a 2 ml de tartrato cúprico alcalino (SR) y calentar a ebullición durante un minuto: no se debe formar un precipitado rojo inmediatamente.

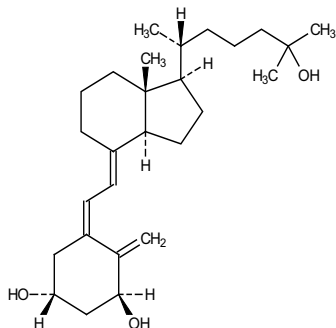
Impurezas orgánicas volátiles <520>

Método II.

VALORACIÓN

Pesar exactamente alrededor de 600 mg de Sacarato de Calcio, disolver en 150 ml de agua con la ayuda de suficiente cantidad de ácido clorhídrico. Agregar alrededor de 30 ml de edetato disódico 0,05 M (SV) en agitación constante. Agregar 15 ml de hidróxido de sodio 1 N y 300 mg de azul de hidroxinaftol. Continuar la titulación con edetato disódico 0,05 M (SV) hasta que el indicador cambie al azul. Realizar una determinación con un blanco y hacer las correcciones necesarias (ver 780. *Volumetría*). Cada ml de edetato disódico 0,05 M equivale a 16,0 mg de $C_6H_8CaO_8 \cdot 4H_2O$.

CALCITRIOL



$C_{27}H_{44}O_3$ PM: 416,6 3222-06-3

Definición - Calcitriol es. (1 α ,3 β ,5Z,7E)-9,10-Secocolesta 5,7,10(19)-trieno-1,3,25-triol. Debe contener no menos de 97,0 por ciento y no más de 103,0 por ciento de $C_{27}H_{44}O_3$ y debe cumplir con las siguientes especificaciones.

Caracteres generales - Cristales blancos o casi blancos. Sensible al aire, al calor y a la luz. Dependiendo de la temperatura y del tiempo, puede producirse en solución una isomerización reversible a precalcitriol, siendo la actividad debida a ambos compuestos. Fácilmente soluble en alcohol; soluble en éter y en aceites grasos; prácticamente insoluble en agua.

Sustancia de referencia - Calcitriol SR-FA.

CONSERVACIÓN

En envases inactivos herméticamente cerrados bajo nitrógeno, en un refrigerador. Una vez abierto el envase, su contenido debe emplearse de inmediato.

ENSAYOS

Identificación

A - Absorción infrarroja <460>. *En fase sólida.*

B - Examinar los cromatogramas obtenidos en *Valoración*. El tiempo de retención del pico principal en el cromatograma obtenido a partir de la *Preparación muestra* se debe corresponder con el obtenido en la *Preparación estándar*.

Pureza cromatográfica

Examinar los cromatogramas según se indica en *Valoración*, calcular el porcentaje de impurezas, a excepción de precalcitriol, que eluyen dentro de dos veces el tiempo de retención del calcitriol, en el cromatograma obtenido a partir de la *Solución muestra*. Ninguna impureza individual debe ser mayor de 0,5 % y la suma de las impurezas totales no debe ser mayor de 1,0 %. Ignorar cualquier pico con una respuesta menor de 0,1 veces la respuesta del pico principal obtenido con la *Solución estándar B* (0,1 %).

VALORACIÓN

[NOTA: emplear material de vidrio inactivo, evitar la exposición al aire y realizar todas las operaciones en el menor tiempo posible.]

Sistema cromatográfico - Emplear un equipo para cromatografía de líquidos con un detector ultravioleta ajustado a 230 nm y una columna de 25 cm \times 4,6 mm con fase estacionaria constituida por octilsilano químicamente unido a partículas porosas de sílice de 5 μ m de diámetro. Mantener la columna aproximadamente a 40 °C. El caudal debe ser aproximadamente 1,0 ml por minuto.

Fase móvil - Acetonitrilo y solución de tris(hidroximetil)-aminometano al 0,1 %, ajustada a pH entre 7,0 y 7,5 con ácido fosfórico (55:45). Filtrar y desgasificar. Hacer los ajustes necesarios (ver *Aptitud del sistema en 100. Cromatografía*)

Preparación muestra - Pesar exactamente alrededor de 10,0 mg de Calcitriol y transferir a un matraz aforado de 100 ml. Disolver, sin calentar, en *Fase móvil* y completar a volumen con *Fase móvil*.

Preparación estándar A - Pesar exactamente alrededor de 1,0 mg de Calcitriol SR-FA y transferir a un matraz aforado de 10 ml. Disolver, sin calentar, en *Fase móvil* y completar a volumen con *Fase móvil*.

Preparación estándar B - Transferir 1,0 ml de la *Preparación estándar A* a un matraz aforado de 100 ml y completar a volumen con *Fase móvil*.

Preparación estándar C - Transferir 2 ml de la *Preparación estándar A* a un recipiente adecuado y calentar a 80 °C durante 30 minutos.

Aptitud del sistema (ver 100. *Cromatografía*) - Cromatografiar la *Preparación estándar C* y registrar las respuestas de los picos según se indica en *Procedimiento*: los tiempos de retención relativos para precalcitriol y para calcitriol deben ser aproximadamente 0,9 y 1,0, respectivamente; la resolución *R* entre los picos de calcitriol y precalcitriol no debe ser menor de 3,5. Cromatografiar la *Preparación estándar A* y registrar las respuestas de los picos según se indica en *Procedimiento*: la eficiencia de la columna no debe ser menor de 10.000 platos teóricos; la desviación estándar relativa para seis inyecciones repetidas no debe ser mayor de 1,0 %.

Procedimiento - Inyectar por separado en el cromatógrafo volúmenes iguales (aproximadamente 50 μ l) de la *Preparación estándar B* y la *Preparación muestra*, registrar los cromatogramas durante al menos dos veces el tiempo de retención de calcitriol y medir la respuesta de todos los picos. Calcular el contenido de $C_{27}H_{44}O_3$ en la porción de Calcitriol en ensayo.

CAOLÍN

Definición - Caolín es un silicato de aluminio natural hidratado, pulverizado y libre de partículas arenosas mediante levigación. Debe cumplir con las siguientes especificaciones.

Caracteres generales - Polvo muy fino y liviano, blanco o blanco grisáceo; suave al tacto. Al humedecer con agua desarrolla una coloración oscura y libera un olor similar al de la arcilla. Insoluble en agua, solventes orgánicos, ácidos diluidos fríos y soluciones de hidróxidos fríos.

CONSERVACIÓN

En envases bien cerrados.

ENSAYOS

Identificación

Transferir 1 g de Caolín a una cápsula de porcelana, agregar 10 ml de agua y 5 ml de ácido sulfúrico y mezclar. Evaporar hasta eliminar el exceso de agua y continuar el calentamiento hasta que se produzcan gases densos y blancos de trióxido de azufre. Enfriar, agregar cuidadosamente 20 ml de agua, calentar a ebullición durante unos pocos minutos y filtrar: se debe obtener un residuo gris (sílice impuro) y el filtrado debe responder a los ensayos para *Aluminio* <410>.

Sustancias solubles en ácido

Digerir 1,0 g de Caolín con 20 ml de ácido clorhídrico 3 N durante 15 minutos y filtrar. Evaporar hasta sequedad 10 ml del filtrado y someter a ignición: el peso del residuo no debe ser mayor de 10 mg (2,0 %).

Carbonato

A 1,0 g de Caolín, agregar 10 ml de agua y 5 ml de ácido sulfúrico y mezclar: no se debe producir efervescencia.

Hierro

Triturar 2,0 g de Caolín con 10 ml de agua y agregar 500 mg de salicilato de sodio: no debe desarrollarse más que un leve tinte rojizo.

Límite de plomo

Solución muestra - Transferir 1 g de Caolín a un tubo de centrifuga, agregar 10 ml de ácido nítrico 1 N y digerir durante 1 hora en un baño de agua a ebullición. Centrifugar hasta separar completamente los sólidos y transferir el sobrenadante a un matraz aforado de 100 ml. Agregar 5 ml de ácido nítrico 1 N, mezclar y digerir durante 15 minutos en un baño de agua en ebullición. Centrifugar, reunir el sobrenadante con el extracto anterior en el matraz aforado y completar a volumen con agua.

Procedimiento - Emplear 50 ml de *Solución*

muestra y proceder según se indica en 600. Límite de plomo, pero empleando 3 ml de *Solución de citrato de amonio*, 1 ml de *Solución de cianuro de potasio* y 500 µl de *Solución de clorhidrato de hidroxilamina*. El límite es 5 µg de plomo (correspondiente a no más de 0,001 % de Pb).

Determinación del residuo de ignición <270>

No más de 15,0 %.

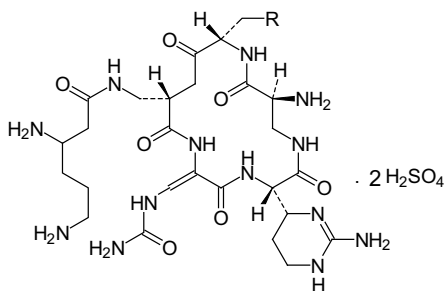
Impurezas orgánicas volátiles <520>

Método II.

Control microbiológico de productos no obligatoriamente estériles <90>

Debe cumplir con el ensayo para *Escherichia coli*.

CAPREOMICINA, SULFATO DE



R = OH Capreomicina I_A
R = H Capreomicina I_B

1405-37-4

Definición - Sulfato de Capreomicina es la Sal disulfato de capreomicina, una mezcla de polipéptidos producida por el crecimiento de *Streptomyces capreolus*. Debe contener una potencia equivalente a no menos de 700 μg y no más de 1.050 μg de capreomicina por mg y debe cumplir con las siguientes especificaciones.

Caracteres generales - Polvo amorfo blanco o casi blanco. Fácilmente soluble en agua y prácticamente insoluble en la mayoría de los solventes orgánicos.

Sustancia de referencia - Sulfato de Capreomicina SR-FA.

CONSERVACIÓN

En envases de cierre perfecto.

ENSAYOS

Identificación

Debe responder a los ensayos para *Sulfato* <410>.

Determinación del pH <250>

Entre 4,5 y 7,5, determinado sobre una solución de 30 mg por ml.

Pérdida por secado <680>

Secar aproximadamente 100 mg de Sulfato de Capreomicina al vacío, a una presión que no exceda los 5 mm de mercurio, a 100 °C durante 4 horas: no debe perder más de 10,0 % de su peso.

Determinación del residuo de ignición <270>

No más de 3,0 %. El residuo carbonizado debe ser humedecido con 2 ml de ácido nítrico y 5 gotas de ácido sulfúrico.

Límite de metales pesados <590>

Método II. No más de 0,003 %.

Ensayos de esterilidad <370>

Cuando en el rótulo se indique que Sulfato de Capreomicina es estéril, debe cumplir con los requisitos.

Ensayo de endotoxinas bacterianas <330>

Cuando en el rótulo se indique que Sulfato de Capreomicina está destinado la preparación de formas farmacéuticas de administración parenteral, no debe contener más de 0,35 Unidades de Endotoxina por mg de capreomicina.

Contenido de Capreomicina I

Sistema cromatográfico - Emplear un equipo para cromatografía de líquidos con un detector ultravioleta ajustado a 268 nm y una columna de 15 cm \times 4,6 mm con fase estacionaria constituida por grupos nitrilo unidos químicamente a partículas de sílice porosa, de 3 a 10 μm de diámetro con una carga de carbono de 3,5 %. El caudal debe ser aproximadamente 1,5 ml por minuto.

Fase móvil - Disolver 0,5 g de bisulfato de amonio en 1 litro de agua y filtrar a través de una membrana filtrante de 0,5 μm o porosidad menor. Preparar una mezcla de esta solución y metanol (550:450). Desgasificar. Hacer los ajustes necesarios (ver *Aptitud del sistema* en 100. *Cromatografía*).

Solución de resolución - Preparar una solución de Sulfato de Capreomicina SR-FA en agua de aproximadamente 0,25 mg por ml.

Solución muestra - Preparar una solución de Sulfato de Capreomicina en agua de aproximadamente 0,25 mg por ml.

Aptitud del sistema (ver 100. *Cromatografía*) - Cromatografiar la *Solución de resolución* y registrar las respuestas de los picos según se indica en *Procedimiento*: los factores de asimetría para los picos principales (Capreomicina I_A y Capreomicina I_B) no deben ser mayores de 2,5 la resolución R entre los picos de capreomicina I_A y capreomicina I_B no debe ser menor de 1,5.

Procedimiento - Inyectar en el cromatógrafo aproximadamente 20 μl de la *Solución muestra*, registrar el cromatograma y medir las respuestas de todos los picos. Calcular el porcentaje de Capreomicina I en la porción de Sulfato de Capreomicina en ensayo, por la fórmula siguiente:

$$100(r_{IA}+r_{IB})/r_t$$

en la cual r_{IA} y r_{IB} son las respuestas de los picos de Capreomicina I_A y Capreomicina I_B , respectivamente, y r_t es la suma de las respuestas de todos los picos obtenidos en el cromatograma de la *Solución muestra*. El contenido de Capreomicina I no debe ser menor de 90,0 %.

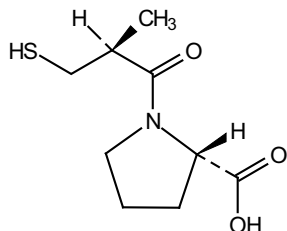
VALORACIÓN

Proceder con el Sulfato de Capreomicina según se indica en 770. *Valoración microbiológica de antibióticos.*

ROTULADO

Cuando el Sulfato de Capreomicina esté destinado a la preparación de formas farmacéuticas de administración parenteral, indicar en el rótulo que es estéril.

CAPTOPRIL



C₉H₁₅NO₃S

PM: 217,3

62571-86-2

Definición - Captopril es (S)-1-(3-Mercapto-2-metil-1-oxopropil)-L-prolina. Debe contener no menos de 97,5 por ciento y no más de 102,0 por ciento, calculado sobre la sustancia seca y debe cumplir con las siguientes especificaciones.

Caracteres generales - Polvo cristalino blanco o casi blanco. Funde entre 104 y 110 °C. Fácilmente soluble en agua, alcohol y metanol.

Sustancia de referencia - Captopril SR-FA.

CONSERVACIÓN

En envases de cierre perfecto.

ENSAYOS

Identificación

Absorción infrarroja <460>. En fase sólida.

Determinación de la rotación óptica <170>

Rotación específica: Entre -127° y -132°.

Solución muestra: 10 mg por ml, en alcohol absoluto.

Pérdida por secado <680>

Secar al vacío a 60 °C durante 3 horas: no debe perder más de 1,0 % de su peso.

Determinación del residuo de ignición <270>

No más de 0,2 %.

Límite de metales pesados <590>

Método II. No más de 0,003 %.

Sustancias relacionadas

Sistema cromatográfico - Emplear un equipo para cromatografía de líquidos con un detector ultravioleta ajustado a 220 nm y una columna de 12,5 cm × 4 mm con fase estacionaria constituida por octilsilano químicamente unido a partículas porosas de sílice de 5 µm de diámetro. El caudal debe ser aproximadamente 1,0 ml por minuto.

Fase móvil - Metanol, agua y ácido fosfórico (50:50:0,05). Filtrar y desgasificar. Hacer los ajustes necesarios (ver *Aptitud del sistema* en 100. *Cromatografía*).

Solución de resolución - Disolver 10 mg de Captopril en *Fase móvil*, agregar 1 ml de iodo 0,05 M y diluir a 100 ml con *Fase móvil*. Diluir 10,0 ml de esta solución a 100 ml con *Fase móvil*.

Solución muestra - Pesar exactamente alrededor de 50 mg de Captopril, disolver en *Fase móvil* y diluir a 100 ml con el mismo solvente.

Solución estándar - Diluir 2,0 ml de la *Solución muestra* a 100,0 ml con *Fase móvil*.

Aptitud del sistema (ver 100. *Cromatografía*) - Cromatografiar la *Solución de resolución* y registrar las respuestas de los picos según se indica en *Procedimiento*: el ensayo no es válido a menos que el cromatograma obtenido con la *Solución de resolución* presente tres picos y que la resolución entre los últimos dos picos sea mayor o igual de 2,0.

Procedimiento - Inyectar por separado en el cromatógrafo volúmenes iguales (aproximadamente 20 µl) de la *Solución muestra* y la *Solución estándar*. Continuar la cromatografía durante tres veces el tiempo de retención del pico principal del cromatograma obtenido con la *Solución muestra*. A excepción del pico principal, en el cromatograma obtenido a partir de la *Solución muestra* la respuesta de ningún pico debe ser mayor que la mitad del pico principal en el cromatograma obtenido con la *Solución estándar* (1,0 %) y la suma de las respuestas de todos los picos no debe ser mayor que la respuesta del pico principal en el cromatograma obtenido con la *Solución estándar* (2,0 %). Ignorar cualquier pico con un tiempo de retención menor de 1,4 minutos o con una respuesta menor de 0,1 veces la del pico principal en el cromatograma obtenido con la *Solución estándar* (0,2 %).

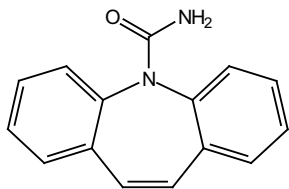
Impurezas orgánicas volátiles <520>

Método I.

VALORACIÓN

Pesar exactamente alrededor de 150 mg de Captopril, transferir a un erlenmeyer y disolver en 30 ml de agua. Titular con iodo 0,05 M determinando el punto final potenciométricamente (ver 780. *Volumetría*). Emplear un electrodo combinado de platino. Cada ml de iodo 0,05 M equivale a 21,73 mg de C₉H₁₅NO₃S.

CARBAMAZEPINA



$C_{15}H_{12}N_2O$ PM: 236,3 298-46-4

Definición - Carbamazepina es 5H-Dibenzo[*b,f*]azepina-5-carboxamida. Debe contener no menos de 98,0 por ciento y no más de 102,0 por ciento de $C_{15}H_{12}N_2O$, calculado sobre la sustancia seca y debe cumplir con las siguientes especificaciones.

Caracteres generales - Polvo blanco o casi blanco. Soluble en acetona y alcohol; prácticamente insoluble en agua.

Presenta polimorfismo.

Sustancia de referencia - Carbamazepina SR-FA.

CONSERVACIÓN

En envases de cierre perfecto.

ENSAYOS

Identificación

A - Absorción infrarroja <460>. *En suspensión*.

B - Punto de fusión <260>. Entre 189 y 193 °C.

Acidez

A 40,0 ml de agua agregar 2,0 g de Carbamazepina, mezclar durante 15 minutos y filtrar. A una alícuota de 10,0 ml de la solución filtrada, agregar 1 gota de fenolftaleína (SR) y titular con hidróxido de sodio 0,01 N (SV) desde una bureta de 10 ml. Realizar una determinación con un blanco y hacer las correcciones necesarias (ver 780. *Volumetría*). No debe consumirse más de 1,0 ml de hidróxido de sodio 0,010 N por cada gramo de Carbamazepina.

Alcalinidad

A una alícuota de 10,0 ml de la solución preparada en *Acidez*, agregar 1 gota de rojo de metilo (SR) y titular con ácido clorhídrico 0,01 N (SV) desde una bureta de 10 ml. Realizar una determinación con un blanco y hacer las correcciones necesarias (ver 780. *Volumetría*). No debe consumirse más de 1,0 ml de ácido clorhídrico 0,010 N por cada gramo de Carbamazepina.

Determinación del residuo de ignición <270>

No más de 0,1 %, determinado sobre 2,0 g.

Límite de cloruro y sulfato <560>

Cloruro - Calentar a ebullición 1,0 g de Carbamazepina con 20,0 ml de agua durante 10 minutos, enfriar, ajustar nuevamente el volumen y filtrar: una porción de 10,0 ml del filtrado no debe contener más cloruro que el que corresponde a 0,10 ml de ácido clorhídrico 0,020 N (0,014 %).

Límite de metales pesados <590>

Método II. No más de 0,001 %.

Pureza cromatográfica

Sistema cromatográfico, Fase móvil y Solución de resolución - Preparar según se indica en *Valoración*.

Solución estándar - Disolver cantidades exactamente pesadas de Carbamazepina SR-FA, 10,11-dihidrocarbamazepina e iminoestilbeno en metanol para obtener una solución de aproximadamente 0,02 mg por ml de cada uno. Transferir 5,0 ml de esta solución a un matraz aforado de 100 ml, completar a volumen con una mezcla de metanol y agua (50:50) y mezclar.

Solución muestra - Pesar exactamente alrededor de 100 mg de Carbamazepina, transferir a un matraz aforado de 50 ml, disolver y completar a volumen con metanol. Transferir 25,0 ml de esta solución a un matraz aforado de 50 ml, agregar aproximadamente 20,0 ml de agua y agitar. Dejar que la mezcla se enfríe a temperatura ambiente y completar a volumen con agua.

Aptitud del sistema (ver 100. *Cromatografía*) - Cromatografiar la *Solución de resolución* y registrar las respuestas de los picos según se indica en *Procedimiento*: la resolución *R* entre 10,11-dihidrocarbamazepina y carbamazepina no debe ser menor de 1,70; la desviación estándar relativa para inyecciones repetidas no debe ser mayor de 2,0 %.

Procedimiento - Inyectar por separado en el cromatógrafo volúmenes iguales (aproximadamente 20 μ l) de la *Solución estándar* y la *Solución muestra*, registrar los cromatogramas y medir las respuestas de los picos. Calcular las cantidades en mg de 10,11-dihidrocarbamazepina e iminoestilbeno en la porción de Carbamazepina en ensayo por la fórmula siguiente:

$$100C(r_i/r_E)$$

en la cual *C* es la concentración en mg por ml de 10,11-dihidrocarbamazepina o iminoestilbeno en la *Solución estándar* y r_i y r_E son las respuestas de los picos de 10,11-dihidrocarbamazepina o iminoestilbeno en la *Solución muestra* y la *Solución estándar*, respectivamente. Calcular las cantidades en mg de todas las otras impurezas presentes en la porción de Carbamazepina en ensayo por la fórmula siguiente:

$$100C(r_i/r_E)$$

en la cual r_i es la respuesta del pico de cualquier otra impureza y r_E es la respuesta del pico de carbamazepina obtenido en la *Solución estándar*: no debe contener más de 0,2 % de cualquier impureza individual y la suma de impurezas totales (incluidos 10,11-dihidrocarbamazepina e iminoestilbeno) no debe ser mayor de 0,5 %.

Pérdida por secado <680>

Secar a 105 °C durante 2 horas: no debe perder más de 0,5 % de su peso.

Impurezas orgánicas volátiles <520>

Método III.

Solvente: dimetilsulfóxido.

VALORACIÓN

Sistema cromatográfico - Emplear un equipo para cromatografía de líquidos con un detector ultravioleta ajustado a 230 nm y una columna de 15 cm × 4,6 mm con fase estacionaria constituida por grupos nitrilo unidos químicamente a partículas porosas de sílice de 3 a 10 µm de diámetro. El caudal debe ser aproximadamente 0,75 ml por minuto.

Fase móvil - Agua, metanol y tetrahidrofurano (85:12:3), preparar 1 litro. Agregar 0,22 ml de ácido fórmico, mezclar y agregar 0,5 ml de trietilamina. Mezclar. Filtrar y desgasificar. Hacer los ajustes necesarios (ver *Aptitud del sistema* en 100. *Cromatografía*).

Diluyente - Metanol y agua (1:1).

Preparación estándar - Disolver una cantidad exactamente pesada de Carbamazepina SR-FA en metanol y diluir cuantitativamente con el mismo solvente para obtener una solución de aproximadamente 0,5 mg por ml. Transferir 5 ml de esta solución a un matraz aforado de 50 ml y completar a volumen con *Diluyente*.

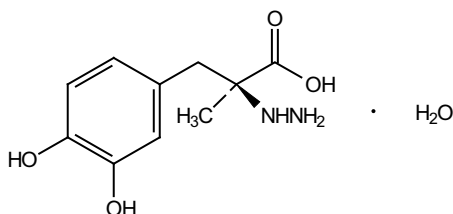
Preparación muestra - Pesar exactamente alrededor de 25 mg de Carbamazepina, transferir a un matraz aforado de 50 ml, disolver y completar a volumen con metanol. Transferir 5,0 ml de esta solución a un matraz aforado de 50 ml, disolver y completar a volumen con *Diluyente*.

Solución de resolución - Disolver en metanol cantidades exactamente pesadas de Carbamazepina SR-FA y 10,11-dihidrocarbamazepina y diluir cuantitativamente y en etapas, si fuera necesario, con metanol para obtener una solución de aproximadamente 0,1 y 0,5 mg por ml, respectivamente. Transferir 5,0 ml de esta solución a un matraz aforado de 50 ml y completar a volumen con *Diluyente*.

Aptitud del sistema (ver 100. *Cromatografía*) - Cromatografiar la *Solución de resolución* y registrar las respuestas de los picos según se indica en *Procedimiento*: la resolución R entre los picos de 10,11-dihidrocarbamazepina y carbamazepina no debe ser menor de 1,70. Cromatografiar la *Preparación estándar* y registrar las respuestas de los picos según se indica en *Procedimiento*: la desviación estándar relativa para inyecciones repetidas no debe ser mayor de 2,0 %.

Procedimiento - Inyectar por separado en el cromatógrafo volúmenes iguales (aproximadamente 15 µl) de la *Preparación estándar* y la *Preparación muestra*, registrar los cromatogramas y medir las respuestas de los picos principales. Calcular la cantidad de $C_{15}H_{12}N_2O$ en la porción de Carbamazepina en ensayo.

CARBIDOPA



$C_{10}H_{14}N_2O_4 \cdot H_2O$ PM: 244,2 38821-49-7

Anhidra PM: 226,2 28860-95-9

Definición - Carbidopa es el Monohidrato del ácido (-)-L- α -Hidrazino-3,4-dihidroxi- α -metilhidrocínámico. Debe contener no menos de 98,5 por ciento y no más de 101,0 por ciento de $C_{10}H_{14}N_2O_4$, calculado sobre la sustancia seca y debe cumplir con las siguientes especificaciones.

Caracteres generales - Polvo blanco o casi blanco. Inodoro. Fácilmente soluble en ácido clorhídrico 3 N; poco soluble en agua y metanol; prácticamente insoluble en alcohol, acetona, cloroformo y éter.

Sustancias de referencia - Carbidopa SR-FA. Metildopa SR-FA. 3-O-Metilcarbidopa SR-FA.

CONSERVACIÓN

En envases inactivos bien cerrados.

ENSAYOS

Identificación

A - Absorción infrarroja <460>. *En fase sólida.*

B - Pesar 50 mg de Carbidopa, transferir a un matraz de 100 ml, disolver y completar a volumen con una solución de 8,5 g de ácido clorhídrico por litro en metanol. Transferir 10 ml de esta solución a un matraz aforado de 100 ml y completar a volumen con el mismo solvente. Examinar entre 230 y 350 nm. (ver 470. *Espectrofotometría ultravioleta y visible*): la solución debe presentar un máximo de absorción a 283 nm y la absorbancia específica debe estar comprendida entre 135 y 150 en el máximo de absorción.

Determinación de la rotación óptica <170>

Rotación específica: Entre $-22,5^\circ$ y $-26,5^\circ$, calculada como la sustancia seca.

Solución muestra: 10 mg por ml, en una solución de cloruro de aluminio 2 en 3 previamente filtrada y luego ajustada a pH 1,5 con hidróxido de sodio 0,25 N.

Determinación del residuo de ignición <270>

No más de 0,1 %.

Límite de metildopa y 3-O-metilcarbidopa

Sistema cromatográfico - Emplear un equipo para cromatografía de líquidos con un detector ultravioleta ajustado a 282 nm y una columna de 25 cm \times 4,6 mm con fase estacionaria constituida por octilsilano químicamente unido a partículas porosas de sílice de 5 μ m de diámetro. El caudal debe ser aproximadamente 1,0 ml por minuto.

Solución de fosfato - Disolver 14 g de fosfato monobásico de potasio en 1 litro de agua y mezclar.

Fase móvil - **Solución de fosfato** y metanol (98:2). Filtrar y desgasificar. Hacer los ajustes necesarios (ver *Aptitud del sistema* en 100. *Cromatografía*).

Solución estándar - Transferir una porción exactamente pesada de Metilcarbidopa SR-FA a un matraz aforado de 10 ml, disolver en ácido clorhídrico 0,1 M, agregar 0,5 mg de Metildopa SR-FA y completar a volumen con el mismo solvente.

Solución de resolución - Pesar exactamente alrededor de 5 mg de Carbidopa SR-FA y 5 mg de Metildopa SR-FA, transferir a un matraz aforado de 10 ml, disolver en ácido clorhídrico 0,1 M y completar a volumen con el mismo solvente.

Solución muestra - Pesar exactamente alrededor de 100 mg de Carbidopa, transferir a un matraz aforado de 10 ml, disolver con ácido clorhídrico 0,1 M, completar a volumen con el mismo solvente y mezclar.

Aptitud del sistema (ver 100. *Cromatografía*) - Cromatografiar la **Solución de resolución** y registrar las respuestas de los picos según se indica en *Procedimiento*: la resolución *R* entre los picos de metildopa y carbidopa no debe ser menor de 4,0.

Procedimiento - Inyectar por separado en el cromatógrafo volúmenes iguales (aproximadamente 20 μ l) de la **Solución estándar** y la **Solución muestra**, registrar los cromatogramas y medir las respuestas de los picos principales. La respuesta para cualquier impureza individual obtenida a partir del cromatograma de la **Solución muestra** no debe ser mayor a la respuesta del pico principal obtenida con la **Solución estándar** (0,5 %).

Límite de metales pesados <590>

Método II. No más de 0,002 %.

Pérdida por secado <680>

Pesar exactamente alrededor de 1,0 g de Carbidopa, calentar en una estufa al vacío a 105 $^\circ$ C y a una presión no mayor a 5 mm Hg, hasta peso constante. Enfriar y pesar: debe perder entre 6,9 y 7,9 % de su peso.

Impurezas orgánicas volátiles <520>

Método II.

VALORACIÓN

Pesar exactamente alrededor de 150 mg de Carbidopa y disolver en 75 ml de ácido acético glacial, calentando suavemente si fuera necesario. Dejar enfriar y titular con ácido perclórico 0,1 N (SV), determinando el punto final potenciométricamente. Realizar una determinación con un blanco y hacer las correcciones necesarias (ver 780. *Volumetría*). Cada ml de ácido perclórico 0,1 N equivale a 22,62 mg de $C_{10}H_{14}N_2O_4$.

CARBÓN MEDICINAL

Definición - Carbón Medicinal se obtiene a partir de materia vegetal mediante procesos de carbonización destinados a conferir un poder de adsorción elevado.

Caracteres generales - Polvo fino negro y libre de grumos. Inodoro

CONSERVACIÓN

En envases bien cerrados.

ENSAYOS

Reacción

Calentar a ebullición 3,0 g de Carbón Medicinal con 60 ml de agua durante 5 minutos. Dejar enfriar, restaurar el volumen original agregando agua y filtrar: el filtrado debe ser incoloro y neutro frente al tornasol. [NOTA: retener una porción del filtrado para el ensayo de *Límite de cloruro y sulfato*].

Determinación del residuo de ignición <270>

No más de 4,0 %, determinado sobre 0,50 g.

Sustancias solubles en ácido

Calentar a ebullición 1,0 g de Carbón Medicinal con una mezcla de 20 ml de agua y 5 ml de ácido clorhídrico durante 5 minutos, filtrar en un crisol de porcelana previamente pesado y lavar el residuo con 10 ml de agua caliente. Al filtrado y los lavados combinados agregar 1 ml de ácido sulfúrico, evaporar hasta sequedad y someter a ignición hasta peso constante: el residuo no debe pesar más de 35 mg (3,5 %).

Sulfuro

A 500 mg de Carbón Medicinal agregar 20 ml de agua y 5 ml de ácido clorhídrico y calentar a ebullición suave: los vapores no deben oscurecer un papel humedecido con acetato de plomo (SR).

Compuestos de cianógeno

A 5,0 g de Carbón Medicinal agregar 50 ml de agua y 2 g de ácido tartárico, transferir a un balón conectado a un refrigerante provisto de uniones esmeriladas cuyo extremo se sumerge debajo de la superficie de una mezcla de 2 ml de hidróxido de sodio 1 N y 10 ml de agua, contenidos en un matraz colocado en un baño de hielo. Calentar a ebullición la mezcla en el balón y destilar aproximadamente 25 ml. Diluir el destilado con agua a 50 ml y mezclar. A 25 ml del destilado diluido agregar 12 gotas de sulfato ferroso (SR), calentar la mezcla hasta casi ebullición, enfriar y agregar 1 ml de ácido clorhídrico: no se debe producir color azul.

Componentes no carbonizables

Calentar a ebullición 250 mg de Carbón Medicinal con 10 ml de hidróxido de sodio 1 N durante 5 segundos y filtrar: el filtrado debe ser incoloro.

Límite de cloruro y sulfato <560>

Cloruro - Una porción de 10 ml del filtrado obtenido en el ensayo de *Reacción* no debe presentar más cloruro que el que contiene 1,5 ml de ácido clorhídrico 0,020 N (0,2 %).

Sulfato - Una porción de 10 ml del filtrado obtenido en el ensayo de *Reacción* no debe presentar más sulfato que el que contiene 1,0 ml de ácido sulfúrico 0,020 N (0,2 %).

Límite de metales pesados <590>

Calentar a ebullición 1,0 g de Carbón Medicinal con una mezcla de 20 ml de ácido clorhídrico 3 N y 5 ml de bromo (SR) durante 5 minutos, filtrar y lavar el carbón y el filtro con 50 ml de agua hirviendo. Evaporar hasta sequedad el filtrado y los lavados y agregar al residuo 1 ml de ácido clorhídrico 1 N, 20 ml de agua y 5 ml de ácido sulfuroso. Calentar a ebullición la solución hasta expulsar todo el dióxido de azufre, filtrar si fuera necesario y diluir con agua a 50 ml. A 20 ml de esta solución agregar agua hasta obtener 25 ml: el límite es 0,005 %.

Pérdida por secado <680>

Secar a 120 °C durante 4 horas: no debe perder más de 15,0 % de su peso.

Control microbiológico de productos no obligatoriamente estériles <90>

Debe cumplir con los requisitos del ensayo para ausencia de *Salmonella spp.* y *Escherichia coli*.

PODER ADSORBENTE

Pesar exactamente alrededor de 300 mg de Carbón Medicinal, transferir a un matraz aforado de 100 ml con tapón esmerilado y agregar 25 ml de una solución recién preparada de fenazona al 1 %. Agitar durante 15 minutos, filtrar y descartar los primeros 5 ml del filtrado. Transferir 10 ml a un recipiente apropiado, agregar 1,0 g de bromuro de potasio y 20 ml de ácido clorhídrico diluido. Titular con bromato de potasio 0,0167 M, empleando 0,1 ml de rojo de metilo (SR) como indicador, hasta que el color rojo desaparezca [NOTA: cerca del punto final agregar 1 gota cada 15 segundos]. Realizar una determinación con un blanco, empleando 10 ml de la solución de fenazona al 1 %. Calcular la cantidad de fenazona adsorbida por cada 100 g de Carbón Medicinal, por la fórmula siguiente:

$$2,353(a-b)/m$$

en la cual a es el número de ml de bromato de potasio 0,0167 M empleados en la titulación del blanco, b es el número de ml de bromato de potasio 0,0167 M empleados en la titulación del Carbón Medicinal y m es la cantidad en gramos de Carbón Medicinal empleado en la titulación. No menos de 40 g de fenazona debe ser adsorbida por 100 g de Carbón Medicinal, calculados con respecto a la sustancia seca.

CARBONATO SÓDICO HIDROGENADO

NaHCO₃ PM: 84,0 144-55-8

Sinonimia - Bicarbonato de Sodio.

Definición - Carbonato Sódico Hidrogenado debe contener no menos de 99,0 por ciento y no más de 100,5 por ciento de NaHCO₃, calculado sobre la sustancia seca y debe cumplir con las siguientes especificaciones.

Caracteres generales - Polvo cristalino blanco. Estable al aire seco, pero se descompone lentamente en aire húmedo. Sus soluciones recientemente preparadas con agua fría, sin agitación, son alcalinas al tornasol. La alcalinidad aumenta con el tiempo o cuando la solución se agita o se calienta. Soluble en agua; insoluble en alcohol.

CONSERVACIÓN

En envases bien cerrados.

ENSAYOS

Identificación

Una solución de Carbonato Sódico Hidrogenado debe responder a los ensayos para *Sodio* <410> y para *Bicarbonato* <410>.

Carbonato

Pesar exactamente alrededor de 1,0 g de Carbonato Sódico Hidrogenado, disolver sin agitación en 20 ml de agua a una temperatura que no exceda 5 °C. Agregar 2,0 ml de ácido clorhídrico 0,10 N y 2 gotas de fenolftaleína (SR): se debe observar inmediatamente apenas un color rosado débil.

Cuando en el rótulo se indique que el Carbonato Sódico Hidrogenado esté destinado a emplearse en hemodiálisis se debe proceder del siguiente modo.

Aparato (ver Figura) - Consiste en un matraz de 50 ml con un brazo lateral, conectado a una fuente de dióxido de carbono, humedecido por burbujeo a través de una solución saturada de Carbonato Sódico Hidrogenado, con un tapón a través del cual se coloca un tubo de salida, conectado mediante un tubo en "T" a una llave del sistema de venteo y a una bureta de nivel con un reservorio.

Reactivos

Solución saturada de Carbonato Sódico Hidrogenado - Pesar alrededor de 20 g de Carbonato Sódico Hidrogenado, mezclar con 100 ml de agua y dejar sedimentar los cristales no disueltos. Emplear la solución sobrenadante.

Solución de desplazamiento - Pesar exactamente alrededor de 100 g de cloruro de sodio, disolver en

350 ml de agua, agregar aproximadamente 1 g de Carbonato Sódico Hidrogenado y 1 ml de naranja de metilo (SR). Luego de disolver el Carbonato Sódico Hidrogenado, agregar ácido sulfúrico 6 N hasta que la solución se torne rosada. Emplear esta solución para llenar el reservorio del aparato.

Procedimiento - Agregar 25 ml de Solución saturada de Carbonato Sódico Hidrogenado al matraz de 50 ml, y purgar el sistema dejando que el dióxido de carbono humedecido entre a través del brazo lateral. Cerrar la entrada de dióxido de carbono, la llave del sistema de venteo y agitar la Solución saturada de Carbonato Sódico Hidrogenado hasta que no se observe absorción de dióxido de carbono adicional en lecturas sucesivas de la bureta. Mantener la presión atmosférica en el aparato ajustando la Solución de desplazamiento al mismo nivel en el reservorio y en la bureta, observando la lectura de la bureta. Abrir la llave del sistema de venteo e introducir nuevamente dióxido de carbono humedecido a través del brazo lateral del matraz. Cerrar la entrada de dióxido de carbono, la llave del sistema de venteo y agitar vigorosamente la Solución saturada de Carbonato Sódico Hidrogenado hasta que no se observe absorción de dióxido de carbono adicional. Repetir el procedimiento de absorción de dióxido de carbono donde dice "Abrir la llave del sistema de venteo..." hasta no observar un cambio mayor de 0,2 ml en la lectura de la bureta. Suspender la agitación, introducir nuevamente dióxido de carbono humedecido a través del brazo lateral del matraz, retirar el tapón del matraz. Pesar exactamente alrededor de 10 g de Carbonato Sódico Hidrogenado y agregar rápidamente al matraz, colocar el tapón, continuar el flujo de dióxido de carbono humedecido durante 30 segundos, luego cerrar la entrada de dióxido de carbono y la llave del sistema de venteo. Agitar vigorosamente la solución en el matraz hasta que cese la absorción de dióxido de carbono, observando el volumen absorbido en la lectura de la bureta. Restaurar la presión atmosférica en el aparato mediante la nivelación de la Solución de desplazamiento en el reservorio y en la bureta, detener la agitación. Abrir la llave del sistema de venteo y pasar dióxido de carbono humedecido a través del sistema. Cerrar la entrada de dióxido de carbono y la llave del sistema de venteo y agitar vigorosamente la solución en el matraz hasta que cese la absorción de dióxido de carbono. Determinar el volumen total V en ml de dióxido de carbono absorbido luego de agregar la muestra al matraz y calcular el porcentaje de carbonato en la porción de Carbonato Sódico Hidrogenado en ensayo, por la fórmula siguiente:

$$273V(6.001P)/[22.400(273 + T)(760M)]$$

en la cual P es la presión atmosférica en mm de Hg; T

es la temperatura ambiente; y M es la cantidad en g de Carbonato Sódico Hidrogenado empleada. [NOTA: mantener la temperatura constante durante la medición del volumen de dióxido de carbono absorbido.] No debe contener más de 0,23 % de carbonato.

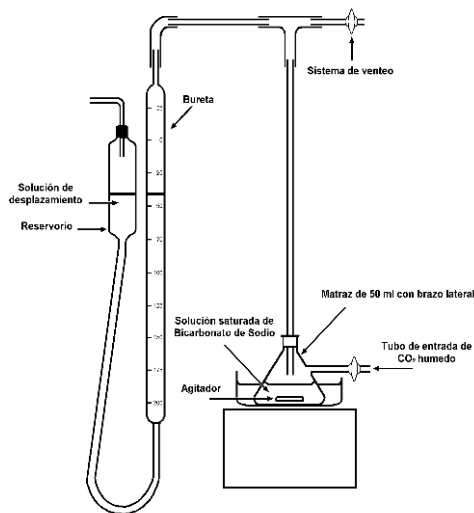


Figura - Aparato para la determinación del carbonato.

Calcio y magnesio

Cuando en el rótulo indique que el Carbonato Sódico Hidrogenado esté destinado a emplearse en hemodiálisis se debe proceder del siguiente modo.

[NOTA: las Soluciones estándar y la Solución muestra pueden modificarse, si fuera necesario, para obtener soluciones de concentraciones apropiadas para el intervalo lineal o de trabajo del aparato.]

Solución de cloruro de potasio - Pesar exactamente alrededor de 10 g de cloruro de potasio en 1.000 ml de ácido clorhídrico 0,36 N.

Soluciones estándar de calcio - Pesar exactamente alrededor de 249,7 mg de carbonato de calcio, previamente secado a 300 °C durante 3 horas y enfriar en un desecador durante 2 horas, transferir a un matraz aforado de 100 ml. Disolver en 6 ml de ácido clorhídrico 6 N, agregar 1 g de cloruro de potasio, completar a volumen con agua y mezclar. Transferir 10,0 ml de esta solución a un segundo matraz aforado de 100 ml, completar a volumen con Solución de cloruro de potasio y mezclar. Esta solución debe contener 100 µg de Ca por ml. Transferir 2,0; 3,0; 4,0 y 5,0 ml de esta solución a sendos matraces aforados de 100 ml (cada uno conteniendo 6 ml de ácido clorhídrico 6 N), completar a volumen con Solución de cloruro de potasio y mezclar. Estas Soluciones estándar de calcio deben contener 2,0; 3,0; 4,0 y 5,0 µg de Ca por ml, respectivamente.

Soluciones estándar de magnesio - Pesar exactamente alrededor de 1,0 g de magnesio, transferir a un

vaso de precipitados de 250 ml que contenga 20 ml de agua; agregar cuidadosamente 20 ml de ácido clorhídrico, calentando si fuera necesario para completar la reacción. Transferir esta solución a un matraz aforado de 1 litro que contenga 10 g de cloruro de potasio, completar a volumen con agua y mezclar. Transferir 10,0 ml de esta solución a un matraz aforado de 100 ml que contenga 1 g de cloruro de potasio, completar a volumen con agua y mezclar. Transferir 10,0 ml de esta solución a un segundo matraz aforado de 100 ml, completar a volumen con Solución de cloruro de potasio y mezclar. Esta solución debe contener 10,0 µg de Mg por ml. Transferir porciones de 2,0; 3,0; 4,0 y 5,0 ml de esta solución a sendos matraces aforados de 100 ml (cada uno conteniendo 6 ml de ácido clorhídrico 6 N), completar a volumen con Solución de cloruro de potasio y mezclar. Estas Soluciones estándar de magnesio deben contener 0,2; 0,3; 0,4 y 0,5 µg de Mg por ml, respectivamente.

Solución muestra - Pesar exactamente alrededor de 3,0 g de Carbonato Sódico Hidrogenado, transferir a un matraz aforado de 100 ml, agregar 6 ml de ácido clorhídrico 6 N y 1 g de cloruro de potasio, completar a volumen con agua y mezclar.

Procedimiento para calcio - Determinar las absorbancias de las Soluciones estándar de calcio y la Solución muestra en la línea de emisión del calcio a 422,7 nm empleando un equipo para espectrofotometría de absorción atómica (ver 440. Espectrofotometría de absorción y emisión atómica) con una lámpara de calcio de cátodo hueco y una llama de óxido nitroso-acetileno, empleando Solución de cloruro de potasio como blanco. Graficar las absorbancias de las Soluciones estándar de calcio en función del contenido de calcio en µg por ml trazando la línea recta que mejor se ajuste a los cuatro valores graficados. A partir del gráfico obtenido determinar la cantidad en µg de Ca por ml de Solución muestra. Calcular el porcentaje de Ca en la porción de Carbonato Sódico Hidrogenado empleada dividiendo este valor por 300; el límite es de 0,01 %.

Procedimiento para magnesio - Determinar con las absorbancias de las Soluciones estándar de magnesio y la Solución muestra en la línea de emisión del magnesio a 285,2 nm empleando un equipo para espectrofotometría de absorción atómica (ver 440. Espectrofotometría de absorción y emisión atómica) con una lámpara de magnesio de cátodo hueco y una llama reductora de aire-acetileno, empleando Solución de cloruro de potasio como blanco. Graficar las absorbancias de las Soluciones estándar de magnesio en función del contenido de magnesio en µg por ml trazando la línea recta que mejor se ajuste a los cuatro valores graficados. A partir del gráfico obtenido determinar la cantidad en µg de Mg por ml de Solu-

ción muestra. Calcular el porcentaje de Mg en la porción de Carbonato Sódico Hidrogenado empleada dividiendo este valor por 300: el límite es 0,004 %.

Cobre

Cuando en el rótulo se indique que el Carbonato Sódico Hidrogenado esté destinado a emplearse en hemodiálisis se debe proceder del siguiente modo.

[NOTA: las *Soluciones estándar* y la *Solución muestra* pueden modificarse, si fuera necesario, para obtener soluciones, de concentraciones apropiadas al intervalo lineal o de trabajo del instrumento.]

Ácido nítrico diluido - Diluir 40 ml de ácido nítrico a 1.000 ml con agua.

Solución estándar - Pesar exactamente alrededor de 1,0 g de cobre, transferir a un matraz aforado de 1 litro, disolver en 20 ml de ácido nítrico, completar a volumen con ácido nítrico 0,2 N y mezclar. Transferir 10,0 ml de esta solución a un segundo matraz aforado de 1 litro, completar a volumen con ácido nítrico 0,2 N y mezclar. Esta solución debe contener 10,0 µg de cobre por ml. Almacenar en un envase de polietileno.

Solución muestra - Pesar exactamente alrededor de 5,0 g de Carbonato Sódico Hidrogenado, transferir a un matraz aforado de plástico de 100 ml y agregar cuidadosamente 4 ml de ácido nítrico. Sonicar durante 30 minutos, completar a volumen con agua y mezclar.

Solución mezcla - Agregar 20 µl de *Solución estándar* a 10,0 ml de *Solución muestra* y mezclar. Esta solución debe contener 0,02 µg de Cu por ml.

Procedimiento - Determinar las absorbancias de la *Solución muestra* y la *Solución mezcla* en la línea de emisión del cobre a 324,7 nm empleando un equipo para espectrofotometría de absorción atómica (ver 440. *Espectrofotometría de absorción y emisión atómica*) con una lámpara de cobre de cátodo hueco y un horno eléctrico, empleando *Ácido nítrico diluido* como blanco. Graficar las absorbancias de la *Solución muestra* y la *Solución mezcla* en función del contenido de Cu agregado en µg por ml, trazar la línea que contenga los dos puntos y extrapolar hasta que intercepte el eje de las concentraciones. Determinar la cantidad, en el punto de intersección en µg de Cu por ml de la *Solución muestra*. Calcular la cantidad de Cu en la porción de Carbonato Sódico Hidrogenado en ensayo multiplicando este valor por 20: el límite es 1 µg por ml.

Límite de compuestos azufrados

Solución muestra - Pesar exactamente alrededor de 2,0 g de Carbonato Sódico Hidrogenado, disolver en 20 ml de agua, evaporar a ebullición hasta 5 ml, agregar 1 ml de bromo (SR), evaporar a sequedad y enfriar. Disolver el residuo en 10 ml de ácido clorhídrico 3 N, evaporar a sequedad y enfriar. Disolver el residuo en 5 ml de ácido clorhídrico 3 N, evaporar a sequedad y enfriar. Disolver el residuo en 10 ml de agua y ajustar a pH 2 con ácido clorhídrico 3 N o hidróxido de amonio 6 N. Si fuera necesario filtrar la solución y lavar el filtrado con dos porciones de 2 ml de agua. Diluir a 20 ml con agua.

Solución estándar - A 30 ml de ácido sulfúrico 0,020 N agregar 1 ml de ácido clorhídrico 0,06 N y diluir a 20 ml con agua.

Procedimiento - Agregar 1 ml de cloruro de bario (SR) a la *Solución muestra* y la *Solución estándar*, mezclar y dejar reposar durante 30 minutos. La turbidez de la *Solución muestra* debe ser menos intensa que la obtenida con la *Solución estándar*: no debe contener más de 0,015 %.

Sustancias insolubles

Pesar exactamente alrededor de 1 g de Carbonato Sódico Hidrogenado, disolver en 20 ml de agua: la disolución debe ser completa y la solución resultante debe ser límpida.

Determinación de aluminio <140>

Cuando en el rótulo se indique que el Carbonato Sódico Hidrogenado esté destinado a emplearse en hemodiálisis se debe proceder del siguiente modo.

Preparación muestra - Pesar exactamente alrededor de 1,0 g de Carbonato Sódico Hidrogenado, transferir a un matraz aforado de plástico de 100 ml y agregar con cuidado 4 ml de ácido nítrico. Sonicar durante 30 minutos, completar a volumen con agua y mezclar. No debe contener más 2 µg por gramo.

Límite de amoníaco

Pesar exactamente alrededor de 1 g de Carbonato Sódico Hidrogenado y calentar en un tubo de ensayo: no se debe desarrollar olor a amoníaco.

Límite de materia orgánica

Cuando en el rótulo se indique que el Carbonato Sódico Hidrogenado esté destinado a emplearse en hemodiálisis se debe proceder del siguiente modo.

Solución de sulfato de plata - Pesar exactamente alrededor de 22 g de sulfato de plata en 2 litros de ácido sulfúrico.

Solución indicadora - Pesar exactamente alrededor de 1,485 g de 1,10-fenantrolina y 695 mg de sulfato ferroso y disolver en agua para obtener 100 ml de solución.

Solución estándar - Pesar exactamente alrededor de 850,3 mg de biftalato de potasio, ligeramente molido y secado a 120 °C durante 2 horas, transferir a un matraz aforado de 1 litro, diluir a volumen con agua y mezclar. Transferir 6,0 ml de esta solución a un matraz aforado de 100 ml, diluir a volumen con agua y mezclar. Esta solución debe contener el equivalente a

0,06 mg de materia orgánica por ml. Transferir 40,0 ml de esta solución a un balón de 500 ml.

Solución muestra - Pesar exactamente alrededor de 20 g de Carbonato Sódico Hidrogenado, transferir a un balón de 500 ml. Agregar 20 ml de agua y agitar por rotación. Con precaución, agregar 20 ml de ácido sulfúrico y mezclar por rotación. [Precaución: realizar esta operación bajo campana].

Blanco - Agregar 40 ml de agua a un balón de 500 ml.

Procedimiento - Proceder con la *Solución estándar*, la *Preparación muestra* y el *Blanco* del siguiente modo: agregar 1 g de sulfato mercúrico y aproximadamente 5 perlas de vidrio, enfriar el balón en un baño de hielo y agregar 5 ml de *Solución de sulfato de plata*. Mientras se mezcla suavemente por rotación en el balón en el baño de hielo, agregar 25,0 ml de dicromato de potasio 0,025 N (SV) y lentamente 70 ml de *Solución de sulfato de plata*. Adosar al balón un refrigerante y calentar a reflujo durante 2 horas. Dejar enfriar el balón durante 10 minutos y lavar el refrigerante con 50 ml de agua, recogiendo los líquidos de lavado en el balón. Agregar agua hasta obtener un volumen de aproximadamente 350 ml. Agregar 3 gotas de *Solución indicadora* y titular, a temperatura ambiente, con sulfato férrico amónico 0,07 N (SV) hasta que la solución cambie de azul verdoso a pardo rojizo. Calcular la cantidad en mg de materia orgánica en la *Preparación estándar*, por la fórmula siguiente:

$$8N(V_B - V_E)$$

en la cual N es la normalidad del sulfato férrico amónico (SV); V_B y V_E son los volúmenes en ml de sulfato férrico amónico 0,07 N (SV) consumido por el *Blanco* y la *Preparación estándar*, respectivamente. El sistema debe contener entre 2,328 y 2,424 mg. Calcular la cantidad en mg de materia orgánica en la porción de Carbonato Sódico Hidrogenado en ensayo, por la fórmula siguiente:

$$8N(V_B - V_D)$$

en la cual V_D es el volumen en ml de sulfato férrico amónico 0,07 N (SV) consumido por la *Preparación muestra*: el límite es 0,01 %.

Límite de arsénico <540>

Método I.

Preparación muestra - Pesar exactamente alrededor de 1,5 g de Carbonato Sódico Hidrogenado, disolver en 20 ml de ácido sulfúrico 7 N y agregar 35 ml de agua. Omitir el agregado de 20 ml de ácido sulfúrico 7 N especificado en *Procedimiento*. El límite es 2 µg por ml.

Límite de cloruro y sulfato <560>

Cloruro - Una porción de 0,35 g no debe contener

más cloruro que el correspondiente a 1,48 ml de ácido clorhídrico 0,0010 N (0,015 %).

Límite de hierro <580>

Cuando en el rótulo se indique que el Carbonato Sódico Hidrogenado esté destinado a emplearse en hemodiálisis se debe proceder del siguiente modo.

Solución muestra - Pesar exactamente alrededor de 2,0 g de Carbonato Sódico Hidrogenado, transferir a un vaso de precipitados, y neutralizar con ácido clorhídrico, observando el volumen de ácido consumido. Transferir la solución así obtenida a un matraz aforado de 25 ml con la ayuda de agua.

Solución estándar - Transferir 1,0 ml de *Solución estándar de hierro* a un matraz aforado de 25 ml y agregar el mismo volumen de ácido clorhídrico empleado para la *Solución muestra*.

Solución blanco - Agregar el mismo volumen de ácido clorhídrico empleado para la *Solución muestra* a un tercer matraz aforado de 25 ml.

Procedimiento - Agregar 50 mg de persulfato de amonio y 2 ml de *Solución de tiocianato de amonio* a cada uno de los matraces con la *Solución estándar*, la *Solución muestra* y la *Solución blanco*, diluir a volumen con agua y mezclar. Determinar las absorbancias de la *Solución estándar* y la *Solución muestra* a la longitud de onda de máxima absorción aproximadamente 480 nm empleando un equipo para espectrofotometría, emplear la *Solución blanco* para llevar a cero la lectura del aparato: la absorbancia de la *Solución muestra* no debe ser mayor que la de la *Solución estándar*: no debe contener más de 5 µg por g.

Límite de metales pesados <590>

Pesar exactamente alrededor de 4,0 g de Carbonato Sódico Hidrogenado y mezclar con 5 ml de agua y 19 ml de ácido clorhídrico 3 N, calentar a ebullición y mantener la temperatura durante 1 minuto. Agregar 1 gota de fenoltaleína (SR), luego agregar suficiente hidróxido de amonio 6 N gota a gota, hasta obtener un color rosado débil. Enfriar y diluir con agua a 25 ml: el límite es 5 µg por g.

Pérdida por secado <680>

Pesar exactamente alrededor de 4 g de Carbonato Sódico Hidrogenado, secar sobre gel de sílice durante 4 horas: no debe perder más de 0,25 % de su peso.

Impurezas orgánicas volátiles <520>

Método II.

VALORACIÓN

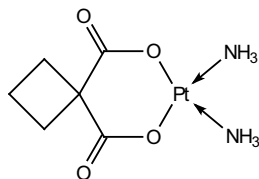
Pesar exactamente alrededor de 3 g de Carbonato Sódico Hidrogenado, mezclar con 100 ml de agua, agregar rojo de metilo (SR) y titular con ácido clorhídrico 1 N (SV). Agitando constantemente, agregar el ácido lentamente hasta que la solución se torne débil-

mente rosada. Calentar la solución hasta ebullición, enfriar y continuar la titulación hasta que el color rosado débil no desaparezca luego del calentamiento a ebullición. Cada ml de ácido clorhídrico 1 N equivale a 84,01 mg de NaHCO_3 .

ROTULADO

Indicar en el rótulo cuando el Carbonato Sódico Hidrogenado esté destinado a emplearse en hemodiálisis.

CARBOPLATINO



$C_6H_{12}N_2O_4Pt$ PM: 371,2 41575-94-4

Definición - Carboplatino es (SP-4-2)-Diamino[1,1-ciclobutanodicarboxilato (2-)-O,O'] platino. Debe contener no menos de 98,0 por ciento y no más de 102,0 por ciento de $C_6H_{12}N_2O_4Pt$, calculado sobre la sustancia anhidra y debe cumplir con las siguientes especificaciones.

Caracteres generales - Polvo cristalino incoloro. Moderadamente soluble en agua; muy poco soluble en acetona y alcohol. Funde aproximadamente a 200 °C, con descomposición.

Sustancia de referencia - Carboplatino SR-FA.

CONSERVACIÓN

En envases inactivos de cierre perfecto.

Precaución - Evitar el contacto con la piel y mucosas. Carboplatino es citotóxico.

ENSAYOS

Identificación

Absorción infrarroja <460>. En fase sólida.

Cristalinidad

Colocar partículas de Carboplatino en aceite mineral, sobre un portaobjetos de vidrio. Examinar la mezcla empleando un microscopio óptico con luz polarizada: las partículas deben presentar birrefringencia y posiciones de extinción cuando se gira la platina del microscopio.

Determinación del pH <250>

Entre 5,0 y 7,0; determinado sobre una solución de aproximadamente 10 mg por ml.

Determinación de agua <120>

Titulación volumétrica directa. No más de 0,5 %. Emplear formamida anhidra como solvente.

Transmitancia

Preparar una solución de Carboplatino de aproximadamente 10 mg por ml. Determinar el porcentaje de transmitancia (ver 470. *Espectrofotometría ultravioleta y visible*) en celdas de 1 cm a 440 nm, empleando agua como blanco: la transmitancia no debe ser menor de 97 %.

Materia insoluble en agua

Pesar exactamente alrededor de 1,0 g de Carboplatino, transferir a un vaso de precipitados de 150 ml, agregar 100 ml de agua y disolver agitando con una barra magnética durante 30 minutos. Filtrar al vacío, a un crisol previamente pesado. Lavar el vaso de precipitados con agua y transferir los líquidos de lavado al crisol. Secar a 130 ± 10 °C hasta peso constante: el residuo no debe ser mayor de 0,5 %.

Límite de ácido 1,1-ciclobutanodicarboxílico

Sistema cromatográfico - Emplear un equipo para cromatografía de líquidos con un detector ultravioleta ajustado a 220 nm y una columna de 30 cm x 4,0 mm con fase estacionaria constituida por octadecilsilano químicamente unido a partículas porosas de sílice de 3 a 10 µm de diámetro. El caudal debe ser aproximadamente 2,0 ml por minuto.

Reactivo A - Disolver 8,5 g de sulfato ácido de tetrabutilamonio en 80 ml de agua. Agregar 3,4 ml de ácido fosfórico y ajustar a pH 7,55 con hidróxido de sodio 10 N.

Fase móvil - Agregar 20 ml de *Reactivo A* a una mezcla de 880 ml de agua y 100 ml de acetonitrilo y mezclar. Filtrar y desgasificar. Hacer los ajustes necesarios (ver *Aptitud del sistema* en 100. *Cromatografía*).

Solución estándar - Disolver una cantidad exactamente pesada de ácido 1,1-ciclobutanodicarboxílico en *Fase móvil* para obtener una solución de aproximadamente 0,5 mg por ml. Transferir 2,0 ml de esta solución a un matraz aforado de 200 ml, completar a volumen con *Fase móvil* y mezclar.

Solución muestra - Pesar exactamente alrededor de 50 mg de Carboplatino, transferir a un matraz aforado de 50 ml, disolver en *Fase móvil*, completar a volumen con *Fase móvil* y mezclar.

Solución de aptitud del sistema - Mezclar 1,0 ml de la *Solución estándar* con 1,0 ml de la *Preparación estándar*, preparada según se indica en *Valoración*.

Aptitud del sistema (ver 100. *Cromatografía*) - Cromatografiar la *Solución de aptitud del sistema* y registrar las respuestas de los picos según se indica en *Procedimiento*: los tiempos de retención relativos deben ser aproximadamente 0,65 para carboplatino y 1,0 para ácido 1,1-ciclobutanodicarboxílico; la eficiencia de la columna determinada a partir del pico del ácido 1,1-ciclobutanodicarboxílico no debe ser menor de 1.500 platos teóricos; la resolución *R* entre los picos de carboplatino y ácido 1,1-ciclobutanodicarboxílico no debe ser menor de 2,5; la desviación estándar relativa para inyecciones repetidas no debe ser mayor de 10 %.

Procedimiento - Inyectar por separado en el cromatógrafo, volúmenes iguales (aproximadamente 100 µl) de la *Solución estándar* y la *Solución muestra*, registrar los cromatogramas y medir las respuestas de los picos del ácido 1,1-ciclobutanodicarboxílico. Calcular el porcentaje de ácido 1,1-ciclobutanodicarboxílico en la porción de Carboplatino en ensayo, en relación a las respuestas de los picos de ácido 1,1-ciclobutanodicarboxílico obtenidos a partir de la *Solución muestra* y la *Solución estándar*. No debe contener más de 0,5 %.

Pureza cromatográfica

Sistema cromatográfico, Fase móvil y Aptitud del sistema - Proceder según se indica en *Valoración*.

Solución estándar - Diluir cuantitativamente un volumen de la *Preparación estándar*, preparada según se indica en *Valoración*, con agua para obtener una solución de aproximadamente 2,5 µg de Carboplatino SR-FA por ml.

Solución muestra - Emplear la *Preparación muestra* según se indica en *Valoración*.

Procedimiento - Inyectar por separado en el cromatógrafo volúmenes iguales (aproximadamente 10 µl) de la *Solución estándar* y la *Solución muestra*, registrar los cromatogramas y medir las respuestas de todos los picos. La suma de las respuestas de todos los picos, a excepción de las de carboplatino y ácido 1,1-ciclobutanodicarboxílico, obtenidas a partir de la *Solución muestra* no debe ser mayor de 2 veces la respuesta del pico de carboplatino obtenida con la *Solución estándar* y ningún pico debe presentar una respuesta mayor que la del pico de carboplatino obtenido con la *Solución estándar*. No debe contener más de 0,25 % de ninguna impureza individual y la suma de todas las impurezas no debe ser mayor de 0,5 %.

Contenido de platino

[NOTA: limpiar perfectamente todo el material de vidrio con ácido nítrico y enjuagar con agua para impedir la formación de un espejo de platino]. Pesar exactamente alrededor de 250 mg de Carboplatino, transferir a un vaso de precipitados de 600 ml, agregar 400 ml de agua y disolver lentamente con calentamiento hasta casi ebullición, sobre una placa calefactora con aislante, agitando con frecuencia con una varilla de vidrio. Cuando la disolución sea completa, retirar el aislante y calentar a ebullición durante aproximadamente 10 minutos. Retirar el vaso de precipitados de la placa calefactora, dejar enfriar durante 1 minuto sin agitar y filtrar a través de papel de filtro cuantitativo de porosidad fina, recolectando el filtrado en un vaso de precipitados de 600 ml, completando la transferencia al filtro con agua caliente. Lavar el

filtro con agua caliente. Colocar el vaso de precipitados con el filtrado y los líquidos de lavado combinados sobre una placa calefactora y evaporar hasta un volumen de aproximadamente 300 ml. Colocar una varilla de vidrio en el vaso de precipitados y calentar la solución hasta ebullición. Agregar lentamente en el centro del vaso de precipitados, gota a gota, 10,0 ml de hidrato de hidracina al 85 %. [Precaución - La hidracina es tóxica.] Agregar 2 gotas de hidróxido de sodio 10 N, calentar a ebullición durante 10 minutos para coagular el precipitado, enfriar y filtrar a través de papel de filtro cuantitativo, de porosidad media y libre de cenizas. Lavar el vaso de precipitados con agua caliente y verter los líquidos de lavado sobre el filtro. Limpiar el vaso de precipitados y la varilla de agitación con pequeños trozos de la misma clase de papel empleado para esta filtración y colocar éstos y el filtro que contiene el precipitado en un crisol de porcelana, previamente calcinado hasta peso constante. Secar sobre una placa calefactora cubierta con un aislante, aumentar lentamente la temperatura hasta carbonizar y someter a ignición durante 1 hora a 800 °C. Enfriar en un desecador y pesar nuevamente: el peso del platino obtenido se debe encontrar entre 52,0 y 53,0 % del Carboplatino en ensayo, calculado sobre la sustancia anhidra.

VALORACIÓN

Sistema cromatográfico - Emplear un equipo para cromatografía de líquidos con un detector ultravioleta ajustado a 230 nm y una columna de 30 cm × 4,0 mm con fase estacionaria constituida por una capa monomolecular de aminopropilsilano químicamente unido a un soporte de gel de sílice totalmente poroso, de 10 µm de diámetro. El caudal debe ser aproximadamente 2,0 ml por minuto.

Fase móvil - Acetonitrilo y agua (87:13). Filtrar y desgasificar. Hacer los ajustes necesarios (ver *Aptitud del sistema* en 100. *Cromatografía*).

Preparación estándar - Disolver una cantidad exactamente pesada de Carboplatino SR-FA en agua y diluir con agua para obtener una solución de aproximadamente 1 mg por ml. [NOTA: emplear esta solución dentro de las 2 horas de preparada].

Preparación muestra - Pesar exactamente alrededor de 50 mg de Carboplatino, transferir a un matraz aforado de 50 ml, disolver y completar a volumen con agua y mezclar. [NOTA: emplear esta solución dentro de las 2 horas de preparada].

Aptitud del sistema (ver 100. *Cromatografía*) - Cromatografiar la *Preparación estándar* y registrar las respuestas de los picos según se indica en *Procedimiento*: el factor de capacidad no debe ser menor de 3,0; la eficiencia de la columna no debe ser menor de 2.500 platos teóricos, el factor de asimetr-

ía no debe ser mayor de 2,5; la desviación estándar relativa para inyecciones repetidas no debe ser mayor de 1,2 %.

Procedimiento - Inyectar por separado en el cromatógrafo volúmenes iguales (aproximadamente 10 µl) de la *Preparación estándar* y la *Preparación muestra*, registrar los cromatogramas y medir las respuestas de los picos principales. Calcular la cantidad de $C_6H_{12}N_2O_4Pt$ en la porción de Carbo-platino en ensayo.

CARBOXIMETILCELULOSA CÁLCICA

Definición - Carboximetilcelulosa Cálcica es la Sal de calcio del éter policarboximetilado de la celulosa y debe cumplir con las siguientes especificaciones.

Caracteres generales - Polvo blanco o blanco-amarillento. Higroscópico. Prácticamente insoluble en acetona, alcohol, cloroformo y éter. Se hincha con agua para formar una suspensión. El pH de una suspensión obtenido por agitación de 1 g con 100 ml de agua esta comprendido entre 4,5 y 6,0.

CONSERVACIÓN

En envases de cierre perfecto.

ENSAYOS

Identificación

A - Agitar completamente 100 mg de Carboximetilcelulosa Cálcica con 10 ml de agua, agregar 2 ml de hidróxido de sodio 1 N y dejar reposar durante 10 minutos [NOTA: conservar esta solución para los ensayos de *Identificación B* y *C*]. Transferir 1 ml de esta solución a un matraz de 5 ml y completar a volumen con agua. A una gota de la solución así obtenida agregar 0,5 ml de ácido cromotrópico (SR) y calentar en un baño de agua durante 10 minutos: debe desarrollar color rojo-púrpura.

B - Agitar 5 ml de la solución preparada en el ensayo de *Identificación A* con 10 ml de acetona: se debe formar un precipitado floculado blanco.

C - Agitar 5 ml de la solución preparada en el ensayo de *Identificación A* con 1 ml de cloruro férrico (SR): se debe formar un precipitado floculado pardo.

D - Someter a ignición 1 g de Carboximetilcelulosa Cálcica, disolver el residuo en una mezcla de agua y ácido acético 6 N (10:5) y filtrar si fuera necesario. Calentar a ebullición, dejar enfriar y neutralizar con hidróxido de amonio 6 N: la solución así obtenida debe responder a los ensayos para *Calcio* <410>.

Alcalinidad

Agitar 1,0 g de Carboximetilcelulosa Cálcica con 50 ml de agua recientemente hervida y enfriada y agregar 2 gotas de fenolftaleína (SR): no se debe desarrollar color rojo.

Determinación del residuo de ignición <270>

Entre 10,0 y 20,0 % determinado entre 450 y 550 °C. [NOTA: secar previamente la muestra.]

Límite de cloruro y sulfato <560>

Cloruro - Agitar 0,80 g de Carboximetilcelulosa Cálcica con 50 ml de agua, disolver en 10 ml de hidróxido de sodio 1 N y agregar agua hasta 100 ml (*Solución muestra*). Calentar 20 ml de *Solución muestra* con 10 ml de ácido nítrico 2 N en baño de agua hasta obtener un precipitado floculado, dejar enfriar, centrifugar y remover el sobrenadante. Lavar el precipitado con tres porciones de 10 ml de agua centrifugando cada vez. Combinar los sobrenadantes y los líquidos de lavado, completar con agua hasta 100 ml y mezclar: 25 ml de esta solución no debe contener más cloruro que el que corresponde a 0,20 ml de ácido clorhídrico 0,020 N (0,36 %).

Sulfato - A 1 ml de ácido clorhídrico agregar 10 ml de la *Solución muestra* preparada en *Cloruro*, calentar en un baño de agua hasta obtener un precipitado floculado, dejar enfriar, centrifugar y remover el sobrenadante. Lavar el precipitado con tres porciones de 10 ml de agua centrifugando cada vez. Combinar los sobrenadantes y los líquidos de lavado, completar con agua hasta 100 ml y mezclar: 25 ml de esta solución no debe presentar más sulfato que el que corresponde a 0,21 ml de ácido sulfúrico 0,020 N (1,0 %).

Límite de metales pesados <590>

Método II. No más de 0,001 %, agregando 1 ml de una solución de clorhidrato de hidroxilamina al 20 % a la solución del residuo.

Pérdida por secado <680>

Secar a 105 °C durante 4 horas: no debe perder más de 10,0 % de su peso.

CARBOXIMETILCELULOSA SÓDICA

9004-32-4

Definición - Carboximetilcelulosa Sódica es la Sal sódica del éter policarboximetilado de la celulosa. Debe contener no menos de 6,5 por ciento y no más de 9,5 por ciento de sodio, calculado sobre la sustancia seca y debe cumplir con las siguientes especificaciones.

Caracteres generales - Polvo o gránulos blancos o blanco-amarillentos. Higroscópico. Fácilmente dispersable en agua para formar una solución coloidal. Insoluble en alcohol, éter y mayoría de solventes orgánicos

CONSERVACIÓN

En envases de cierre perfecto.

ENSAYOS

Identificación

A - Agregar 1 g de Carboximetilcelulosa Sódica a 50 ml de agua en agitación constante y continuar la agitación hasta obtener una solución transparente [NOTA: conservar esta solución para el ensayo de *Identificación B*]. Transferir 1 ml de esta solución a un tubo de ensayo, agregar 1 ml de agua y 5 gotas de 1-naftol (SR). Inclinar el tubo y agregar cuidadosamente 2 ml de ácido sulfúrico para formar una fase: se debe desarrollar color rojo púrpura en la interfase.

B - A 5 ml de la solución obtenida en el ensayo de *Identificación A* agregar 5 ml de cloruro de bario (SR): se debe formar un precipitado fino y blanco.

C - Una porción de la solución obtenida en el ensayo de *Identificación A* debe responder a los ensayos para *Sodio* <410>.

Determinación de la viscosidad <190>

Pesar exactamente una porción de Carboximetilcelulosa Sódica, calculada sobre la sustancia seca, para obtener 200 g de solución de carboximetilcelulosa de la concentración indicada en el rótulo para este ensayo. Transferir a un recipiente apropiado y previamente pesado, que contenga 180 ml de agua en agitación constante, continuar la agitación hasta obtener la porción completamente humectada y agregar suficiente cantidad de agua hasta obtener una mezcla de 200 g. Dejar reposar y agitar ocasionalmente hasta obtener para completar la solución. Ajustar a una temperatura de $25,0 \pm 0,2$ °C y determinar la viscosidad usando un viscosímetro rotatorio. La viscosidad de soluciones de 2 % o mayor concentración no debe ser menos de 80,0 %

ni más de 120,0 % de lo indicada en el rótulo. La viscosidad de soluciones menores de 2 % de concentración no debe ser menos de 75,0 % ni más de 140,0 % de lo indicada en el rótulo.

Pérdida por secado <680>

Secar a 105 °C durante 3 horas: no debe perder más de 10,0 % de su peso.

Determinación del pH <250>

Preparar una solución de Carboximetilcelulosa Sódica al 1 %: el pH debe estar comprendido entre 6,5 y 8,5.

Impurezas orgánicas volátiles <560>

Método I.

Límite de metales pesados <590>

Método II. Emplear 1,0 g de Carboximetilcelulosa Sódica. El límite es 20 ppm.

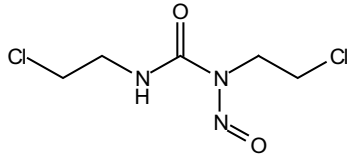
VALORACIÓN

Pesar exactamente alrededor de 500 mg de Carboximetilcelulosa Sódica, transferir a un recipiente apropiado, agregar 80 ml de ácido acético glacial y calentar en un baño a ebullición durante 2 horas. Dejar enfriar a temperatura ambiente y titular con ácido perclórico 0,1 N (SV) determinado el punto final potenciométricamente. Realizar una determinación con un blanco y hacer las correcciones necesarias (ver 780. *Volumetría*). Cada ml de ácido perclórico 0,1 N equivale a 2,30 mg de Na.

ROTULADO

Indicar en el rótulo la viscosidad de Carboximetilcelulosa Sódica en concentraciones conocidas.

CARMUSTINA



$C_5H_9Cl_2N_3O_2$ PM: 214,1 154-93-8

Definición - Carmustina es *N,N'*-bis(2-Cloroetil)-*N*-nitrosourea. Debe contener no menos de 98,0 por ciento y no más de 102,0 por ciento de $C_5H_9Cl_2N_3O_2$, calculado sobre la sustancia anhidra y debe cumplir con las siguientes especificaciones.

Caracteres generales - Polvo granular, amarillento. Muy soluble en cloruro de metileno; fácilmente soluble en alcohol; muy poco soluble en agua.

Sustancia de referencia - Impureza A de Carmustina SR-FA: 1,3-bis(2-cloroetil)urea.

CONSERVACIÓN

En envases inactínicos de cierre perfecto, en un refrigerador.

Precaución - Manipular con cuidado evitando su inhalación y el contacto con la piel.

ENSAYOS

Identificación

Absorción infrarroja <460>. Proceder según se indica en *Identificación por medio de espectros de referencia*.

Límite de impureza A

Fase estacionaria - Emplear una placa para cromatografía en capa delgada (ver 100. *Cromatografía*) recubierta con gel de sílice para cromatografía, de 0,25 mm de espesor.

Fase móvil - Cloruro de metileno y metanol (90:10).

Solución muestra - Disolver 100 mg de Carmustina en 5 ml de cloruro de metileno y mezclar.

Solución estándar A - Disolver 2 mg de Impureza A de Carmustina SR-FA en 10 ml de cloruro de metileno y mezclar.

Solución estándar B - Diluir 1 ml de la *Solución muestra* a 10 ml con cloruro de metileno. A 5 ml de esta solución agregar 5 ml de *Solución estándar A*.

Revelador 1 - Dietilamina.

Revelador 2 - Nitrato de plata (SR).

Procedimiento - Aplicar por separado sobre la placa 2 μ l de la *Solución muestra* y 2 μ l de las *Soluciones estándar A* y *B*. Dejar secar las aplicaciones y desarrollar los cromatogramas hasta que el frente del solvente haya recorrido aproximadamente tres cuartas partes de la longitud de la placa. Retirar la placa de la cámara, marcar el frente del solvente y dejar secar al aire. Pulverizar sobre la placa con *Revelador 1* y calentar a 125 °C durante 10 minutos. Dejar enfriar y pulverizar sobre la placa con *Revelador 2*. Examinar la placa bajo luz ultravioleta a 366 nm hasta que aparezcan manchas de color marrón oscuro: la mancha correspondiente a Impureza A de Carmustina en el cromatograma obtenido a partir de la *Solución muestra* no debe ser más intensa que la obtenida con la *Solución estándar A* (1 %). El ensayo sólo es válido si el cromatograma obtenido con la *Solución estándar B* presenta dos manchas completamente separadas.

Determinación de agua <120>

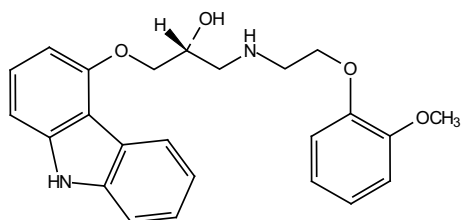
Titulación volumétrica directa. No más de 1 %, determinado sobre 0,5 g de Carmustina.

VALORACIÓN

Preparación muestra - Pesar exactamente alrededor de 100 mg de Carmustina, transferir a un matraz aforado de 100 ml, disolver en 30 ml de alcohol absoluto, completar a volumen con agua y mezclar. Transferir 3,0 ml de esta solución a un matraz aforado de 100 ml, completar a volumen con agua y mezclar.

Procedimiento - Determinar la absorbancia de la *Preparación muestra* en una celda de 1 cm, a la longitud de onda de máxima absorción, aproximadamente 230 nm, empleando agua como blanco. Calcular el contenido de $C_5H_9Cl_2N_3O_2$ empleando 270 como valor de coeficiente de extinción específica $E(1\%, 1\text{ cm})$.

CARVEDILOL



$C_{24}H_{26}N_2O_4$ PM: 406,5 72956-09-3

Definición - Carvedilol es (2RS)-1-(9H-Carbazol-4-iloxi)-3-[[2-(2-metoxifenoxi)etil]amino]2-propanol. Debe contener no menos de 99,0 por ciento y no más de 101,0 por ciento de $C_{24}H_{26}N_2O_4$, calculado sobre la sustancia seca y debe cumplir con las siguientes especificaciones.

Caracteres generales - Polvo cristalino blanco o casi blanco. Poco soluble en alcohol; prácticamente insoluble en agua y en ácidos diluidos. Presenta polimorfismo.

Sustancia de referencia - Impureza C de Carvedilol SR-FA: (2RS)-1-[bencil[2-(2-metoxifenoxi)etil]amino]3-(9H-carbazol-4-iloxi)2-propanol.

ENSAYOS

Identificación

Absorción infrarroja <460>. Proceder según se indica en *Identificación por medio de espectros de referencia*. [NOTA: si el espectro obtenido presenta diferencias con respecto al espectro de referencia, disolver la muestra en 2-propanol, evaporar a sequedad y registrar nuevamente el espectro empleando el residuo].

Pérdida por secado <680>

Secar en estufa entre 100 y 105 °C hasta peso constante: no debe perder más de 0,5 % de su peso.

Determinación del residuo de ignición <270>

No más de 0,1 %.

Límite de metales pesados <590>

Método II. No más de 0,001 %.

Sustancias relacionadas

Sistema cromatográfico - Emplear un equipo para cromatografía de líquidos con un detector ultravioleta ajustado a 240 nm y una columna de 12,5 cm × 4,6 mm con fase estacionaria constituida por octilsilano químicamente unido a partículas porosas de sílice de 5 µm de diámetro. Mantener a temperatura aproximadamente a 55 °C. El caudal debe ser aproximadamente 1,0 ml por minuto.

Solución de fosfato monobásico de potasio - Disolver 1,77 g de fosfato monobásico de potasio en agua y diluir a 650 ml. Ajustar a pH 2,0 con ácido fosfórico.

Fase móvil - **Solución de fosfato monobásico de potasio** y acetonitrilo (65:35). Filtrar y desgasificar. Hacer los ajustes necesarios (ver *Aptitud de sistema* en 100. *Cromatografía*).

Solución muestra - Pesar exactamente alrededor de 25 mg de Carvedilol, transferir a un matraz aforado de 25 ml, disolver y completar a volumen con **Fase móvil**.

Solución estándar A - Transferir 1,0 ml de **Solución muestra** a un matraz aforado de 100 ml, completar a volumen con **Fase móvil** y mezclar. Transferir 1,0 ml de esta solución a un matraz aforado de 10 ml, completar a volumen con **Fase móvil** y mezclar.

Solución estándar B - Pesar exactamente alrededor de 5 mg de Impureza C de Carvedilol SR-FA, transferir a un matraz aforado de 100 ml, disolver en 5 ml de **Solución muestra**, completar a volumen con **Fase móvil** y mezclar.

Solución estándar C - Transferir 1 ml de **Solución estándar B** a un matraz aforado de 100 ml y completar a volumen con **Fase móvil**. Transferir 2,0 ml de esta solución a un matraz aforado de 10 ml, completar a volumen con **Fase móvil** y mezclar.

Aptitud del sistema (ver 100. *Cromatografía*) - Cromatografiar la **Solución estándar B** y registrar las respuestas de los picos según se indica en *Procedimiento*: la resolución *R* entre los picos de carvedilol y de impureza C de carvedilol no debe ser menor de 17; los tiempos de retención relativos a carvedilol deben ser aproximadamente 0,6 para impureza A de carvedilol [1-[[9-[2-hidroxi-3-[[2-2(metoxifenoxi)etil]amino]propil]-9H-carbazol-4-il]oxi]-3-[[2-(2-metoxifenoxi)etil]amino]2-propanol], 3,5 para impureza C de carvedilol y 6,7 para impureza B de carvedilol [1,1'-[[2-(metoxifenoxi)etil]nitrilo]bis[3-(9H-carbazol-4-iloxi)2-propanol]].

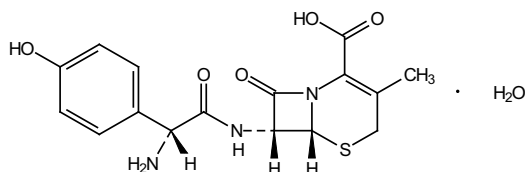
Procedimiento - Inyectar por separado en el cromatógrafo volúmenes iguales (aproximadamente 20 µl) de la **Solución muestra**, la **Solución estándar A**, la **Solución estándar B** y la **Solución estándar C**, registrar los cromatogramas y medir las respuestas de los picos durante ocho veces el tiempo de retención del pico de carvedilol. Para el cálculo del contenido de impureza A multiplicar la respuesta del pico de la impureza A de carvedilol por 2. La respuesta del pico de impureza C de carvedilol no debe ser mayor de dos veces la respuesta del pico correspondiente obtenido a partir de la **Solución estándar C** (0,02 %); la respuesta del pico de impu-

reza A de carvedilol no debe ser mayor de dos veces la respuesta del pico principal obtenido a partir de la *Solución estándar A* (0,2 %); ninguna otra impureza debe ser mayor que la respuesta del pico principal obtenido a partir de la *Solución estándar A* (0,1 %); la suma de todos los picos, excepto el pico principal, no debe ser mayor a cinco veces la respuesta del pico principal obtenido con la *Solución estándar A* (0,5 %). Ignorar cualquier pico con una respuesta inferior a la del pico principal obtenido con la *Solución estándar C* (0,01 %).

VALORACIÓN

Pesar exactamente alrededor de 350 mg de Carvedilol, disolver en 60 ml de ácido acético glacial y titular con ácido perclórico 0,1 N (SV), determinando el punto final potenciométricamente (ver 780. *Volumetría*) Realizar una determinación con un blanco y hacer las correcciones necesarias. Cada ml de ácido perclórico 0,1 N equivale a 40,65 mg de $C_{24}H_{26}N_2O_4$.

CEFADROXILO



$C_{16}H_{17}N_3O_5S \cdot H_2O$	PM: 381,4	66592-87-8
Hemihidrato	PM: 372,4	119922-85-9
Anhidro	PM: 363,4	50370-12-2

Definición - Cefadroxilo es Monohidrato de ácido [6R-[6 α ,7 β (R)-7-(R*)]]-7-[[amino-(4-hidroxifenil)acetil]amino]-3-metil-8-oxo-5-tia-1-aza-biciclo[4.2.0]oct-2-eno-2-carboxílico. Debe contener no menos de 950 μ g y no más de 1.050 μ g de $C_{16}H_{17}N_3O_5S$, calculado sobre la sustancia anhidra y debe cumplir con las siguientes especificaciones.

Caracteres generales - Polvo cristalino blanco o casi blanco. Poco soluble en agua; prácticamente insoluble en alcohol, cloroformo y éter.

Sustancia de referencia - Cefadroxilo SR-FA.

CONSERVACIÓN

En envases de cierre perfecto.

ENSAYOS

Identificación

Absorción infrarroja <460>. *En fase sólida.*

Determinación de la rotación óptica <170>

Rotación específica: Entre +165,0° y +178,0°.

Solución muestra: 10 mg por ml, en agua.

Determinación del pH <250>

Entre 4,0 y 6,0, determinado sobre una suspensión de aproximadamente 50 mg por ml.

Cristalinidad

Colocar partículas de Cefadroxilo en aceite mineral, sobre un portaobjetos de vidrio. Examinar la mezcla empleando un microscopio óptico de polarización: las partículas deben presentar birrefringencia y posiciones de extinción cuando se gira la platina del microscopio.

Determinación de agua <120>

Titulación volumétrica directa. Entre 4,2 y 6,0 %. La forma hemihidratada debe contener entre 2,4 y 4,5 %.

Pureza cromatográfica

Fase estacionaria - Emplear una placa para cromatografía en capa delgada (ver 100. *Cromato-*

grafía) recubierta con gel de sílice para cromatografía con indicador de fluorescencia, de 0,25 mm de espesor.

Fase móvil - Acetato de etilo, alcohol, agua y ácido fórmico (14:5:5:1).

Solvente - Alcohol, agua y ácido clorhídrico 2,4 N (75:22:3).

Solución muestra - Disolver una cantidad exactamente pesada de Cefadroxilo en *Solvente* para obtener una solución de aproximadamente 25 mg por ml.

Solución estándar A - Diluir 1,0 ml de la *Solución muestra* a 100 ml con *Solvente* y mezclar.

Solución estándar B - Disolver cantidades exactamente pesadas de ácido 7-aminodesacetoxicefalosporánico y D- α -4-hidroxifenilglicina en *Solvente* para obtener una solución de aproximadamente 0,25 mg de cada una por ml.

Solución de resolución - Mezclar 1,0 ml de *Solución muestra* y 1,0 ml de *Solución estándar B*.

Revelador - Emplear una solución preparada disolviendo 3 g de ninhidrina en 100 ml de una solución de metabisulfito de sodio al 4,55 %.

Procedimiento - Aplicar por separado sobre la placa 2 μ l de la *Solución muestra*, 2 μ l de las *Soluciones estándar A* y *B* y 4 μ l de la *Solución de resolución*. Dejar secar las aplicaciones y desarrollar los cromatogramas hasta que el frente del solvente haya recorrido aproximadamente tres cuartas partes de la longitud de la placa. Retirar la placa de la cámara, marcar el frente del solvente y dejar secar. Pulverizar sobre la placa con *Revelador*, dejar secar y examinar los cromatogramas: ninguna mancha secundaria en el cromatograma obtenido a partir de la *Solución muestra* que corresponda al ácido 7-aminodesacetoxicefalosporánico o a D- α -4-hidroxifenilglicina debe ser más intensa que la mancha correspondiente obtenida con la *Solución estándar B* (1,0 %); a excepción de la mancha principal y las correspondientes al ácido 7-aminodesacetoxicefalosporánico o D- α -4-hidroxifenilglicina, ninguna mancha debe ser más intensa que la mancha principal obtenida con la *Solución estándar A* (1,0 %). El ensayo sólo es válido si el cromatograma obtenido a partir de la *Solución de resolución* presenta tres manchas completamente separadas.

Límite de dimetilanilina <570>

Debe cumplir con los requisitos.

VALORACIÓN

Sistema cromatográfico - Emplear un equipo para cromatografía de líquidos con un detector ultravioleta ajustado a 230 nm y una columna de 25 cm \times 4 mm con fase estacionaria constituida por

octadecilsilano químicamente unido a partículas porosas de sílice de 3 a 10 μm de diámetro. El caudal debe ser aproximadamente 1,5 ml por minuto.

Solución reguladora de pH 5,0 - Disolver 13,6 g de fosfato monobásico de potasio en agua para obtener 2 litros de solución. Ajustar a pH 5,0 con hidróxido de potasio 10 N y mezclar.

Fase móvil - Solución reguladora de pH 5,0 y acetonitrilo (960:40). Filtrar y desgasificar. Hacer los ajustes necesarios (ver *Aptitud del sistema* en 100. *Cromatografía*).

Preparación estándar - Disolver una cantidad exactamente pesada de Cefadroxilo SR-FA en *Solución reguladora de pH 5,0* para obtener una solución de aproximadamente 1,06 mg por ml. Esta solución contiene el equivalente a 1.000 μg de cefadroxilo ($\text{C}_{16}\text{H}_{17}\text{N}_3\text{O}_5\text{S}$) por ml. [NOTA: preparar esta solución en el día de su uso.]

Preparación muestra - Pesar exactamente alrededor de 212 mg de Cefadroxilo, transferir a un matraz aforado de 200 ml, completar a volumen con *Solución reguladora de pH 5,0* y agitar mecánicamente durante 5 minutos hasta disolución. [NOTA: preparar esta solución en el día de su uso.]

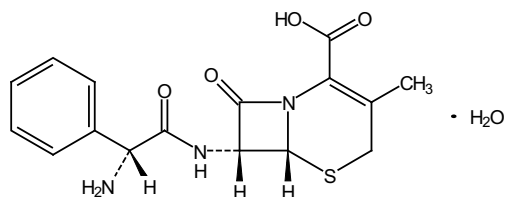
Aptitud del sistema (ver 100. *Cromatografía*) - Cromatografiar la *Preparación estándar* y registrar las respuestas de los picos según se indica en *Procedimiento*: el factor de capacidad k' debe estar comprendido entre 2,0 y 3,5; la eficiencia de la columna para el pico de cefadroxilo no debe ser menor de 1.800 platos teóricos; el factor de asimetría para el pico de cefadroxilo no debe ser mayor de 2,2; la desviación estándar relativa para inyecciones repetidas no debe ser mayor de 2,0 %.

Procedimiento - Inyectar por separado en el cromatógrafo volúmenes iguales (aproximadamente 10 μl) de la *Preparación estándar* y la *Preparación muestra*, registrar los cromatogramas y medir las respuestas de los picos principales. Calcular la cantidad de $\text{C}_{16}\text{H}_{17}\text{N}_3\text{O}_5\text{S}$ en la porción de Cefadroxilo en ensayo.

ROTULADO

Indicar en el rótulo si Cefadroxilo es hemihidrato o anhidro.

CEFALEXINA



$C_{16}H_{17}N_3O_4S \cdot H_2O$ PM: 365,4 23325-78-2

Anhidra PM: 347,4 15686-71-2

Definición - Cefalexina es el Ácido [6R-[6 α ,7 β (R*)]-7-[(aminofenilacetil)amino]-3-metil-8-oxo-5-tia-1-azabicyclo[4.2.0]oct-2-eno-2-carboxílico, monohidrato. Debe contener no menos de 95,0 por ciento y no más de 102,0 por ciento de $C_{16}H_{17}N_3O_4S$, calculado sobre la sustancia anhidra y debe cumplir con las siguientes especificaciones.

Caracteres generales - Polvo cristalino blanco o casi blanco. Poco soluble en agua; prácticamente insoluble en alcohol, cloroformo y éter.

Sustancia de referencia - Cefalexina SR-FA.

CONSERVACIÓN

En envases de cierre perfecto.

ENSAYOS

Identificación

A - Absorción infrarroja <460>. *En fase sólida.*

B - Absorción ultravioleta <470>. El espectro de absorción ultravioleta de una solución de Cefalexina 1 en 50.000 debe presentar máximos y mínimos a las mismas longitudes de onda que una solución similar de Cefalexina SR-FA. La absorptividad, calculada sobre la sustancia anhidra, a la longitud de onda de máxima absorción, aproximadamente 262 nm, debe estar comprendida entre 95,0 y 104,0 % de la de la Cefalexina SR-FA, considerando la potencia de la *Sustancia de Referencia*.

Determinación de la rotación óptica <170>

Rotación específica: Entre +149° y +158°, sobre la sustancia anhidra.

Solución muestra: 5 mg por ml, en Solución reguladora de ftalato neutralizada pH 4,4 (ver *Soluciones reguladoras* en *Soluciones*).

Cristalinidad

Colocar partículas de Cefalexina en aceite mineral sobre un portaobjetos de vidrio. Examinar la mezcla empleando un microscopio óptico con luz polarizada: las partículas deben presentar birrefringencia y posiciones de extinción cuando se gira la platina del microscopio.

gencia y posiciones de extinción cuando se gira la platina del microscopio.

Determinación del pH <250>

Entre 4,0 y 5,5; determinado sobre una suspensión acuosa de aproximadamente 5,0 mg por ml.

Determinación de agua <120>

Titulación volumétrica directa. Entre 4,0 y 8,0 %.

Sustancias relacionadas

Sistema cromatográfico - Proceder según se indica en *Valoración*, excepto que el caudal debe ser aproximadamente 1,0 ml por minuto.

Solución A - Disolver 1,0 g de 1-pentanosulfonato de sodio en una mezcla de 1 litro de agua y 15 ml de trietilamina. Ajustar a pH $2,5 \pm 0,1$ con ácido fosfórico.

Solución B - Disolver 1,0 g de 1-pentanosulfonato de sodio en una mezcla de 300 ml de agua y 15 ml de trietilamina. Ajustar a pH $2,5 \pm 0,1$ con ácido fosfórico, agregar 350 ml de acetonitrilo, 350 ml de metanol y mezclar.

Fase móvil - Emplear mezclas variables de *Solución A* y *Solución B*. Hacer los ajustes necesarios (ver *Aptitud del sistema* en 100. *Cromatografía*). Programar el cromatógrafo del siguiente modo:

Tiempo (minutos)	Solución A (%)	Solución B (%)	Etapas
0-1	100	0	Isocrático
1-33,3	100→0	0→100	Gradiente lineal
33,3-34,3	0	100	Isocrático

Diluyente - Disolver 18 g de fosfato monobásico de potasio en 1 litro de agua.

Solución estándar A - Disolver una cantidad exactamente pesada de Cefalexina SR-FA en *Diluyente* para obtener una solución de aproximadamente 0,08 mg por ml.

Solución estándar B - Disolver una cantidad exactamente pesada de Cefalexina SR-FA en *Diluyente* para obtener una solución de aproximadamente 0,16 mg por ml.

Solución muestra - Pesar exactamente alrededor de 25 mg de Cefalexina, transferir a un matraz aforado de 5 ml, disolver en *Diluyente*, completar a volumen con *Diluyente* y mezclar.

Procedimiento - Inyectar por separado en el cromatógrafo volúmenes iguales (aproximadamente 20 μ l) de la *Solución estándar A*, la *Solución estándar B* y la *Solución muestra*, registrar los cromatogramas y medir las respuestas de los picos de cefalexina en el cromatograma obtenido a partir de las *Soluciones estándar A* y *B* y de todos los picos, distintos al de cefalexina, en el cromatograma obte-

nido a partir de la *Solución muestra*. Graficar las respuestas de los picos de cefalexina obtenidos a partir de las *Soluciones estándar A* y *B* en función de la concentración en mg por ml, calculada sobre la sustancia anhidra. Hallar la ecuación de la recta que mejor ajuste entre estos los dos puntos y el cero. A partir de la ecuación de la recta y de las respuestas de los picos obtenidos con la *Solución muestra*, determinar la concentración en mg por ml de cada sustancia relacionada en el cromatograma de la *Solución muestra*. Calcular el porcentaje de cada sustancia relacionada. No debe contener más de 1,0 % de ninguna sustancia relacionada individual; y la suma de todas las sustancias relacionadas no debe ser mayor de 5,0 %.

Límite de dimetilanilina <570>

Cumple con los requisitos.

VALORACIÓN

Sistema cromatográfico - Emplear un equipo para cromatografía de líquidos con un detector ultravioleta ajustado a 254 nm y una columna de 25 cm × 4,6 mm con fase estacionaria constituida por octadecilsilano químicamente unido a partículas porosas de sílice de 3 a 10 µm de diámetro, de baja acidez. El caudal debe ser aproximadamente 1,5 ml por minuto.

Solución de fosfato - Disolver 13,6 g de fosfato monobásico de potasio en 800 ml de agua y completar a 1 litro con el mismo solvente.

Fase móvil - Agua, *Solución de fosfato*, acetonitrilo y metanol (83:10:5:2). Filtrar y desgasificar. Hacer los ajustes necesarios (ver *Aptitud del sistema en 100. Cromatografía*).

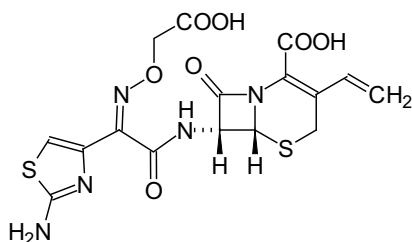
Preparación estándar - Pesar exactamente alrededor de 20 mg de Cefalexina SR-FA, transferir a un matraz aforado de 100 ml, disolver en agua, completar a volumen con el mismo solvente y mezclar.

Preparación muestra - Pesar exactamente alrededor de 50 mg de Cefalexina, transferir a un matraz aforado de 250 ml, disolver en agua, completar a volumen con el mismo solvente y mezclar.

Aptitud del sistema (ver 100. *Cromatografía*) - Cromatografiar la *Preparación estándar* y registrar las respuestas de los picos según se indica en *Procedimiento*: la desviación estándar relativa para inyecciones repetidas no debe ser mayor de 2,0 %.

Procedimiento - Inyectar por separado en el cromatógrafo volúmenes iguales (aproximadamente 20 µl) de la *Preparación estándar* y la *Preparación muestra*, registrar los cromatogramas y medir las respuestas de los picos principales. Calcular la cantidad de $C_{16}H_{17}N_3O_4S$ en la porción de Cefalexina en ensayo.

CEFIXIMA



$C_{16}H_{15}N_5O_7S_2 \cdot 3H_2O$ PM: 507,5 79350-37-1

Definición - Cefixima es Ácido [6R-[6 α ,7 β (Z)]]-7-[[[(2-amino-4-tiazolil)](carboximetoxi)imino]acetil]amino]-3-etenil-8-oxo-5-tia-1-azabicyclo[4,2,0]octo-2-eno-2-carboxílico. Debe contener no menos de 95,0 por ciento y no más de 101,0 por ciento de $C_{16}H_{15}N_5O_7S_2$, calculada sobre la sustancia anhidra y debe cumplir con las siguientes especificaciones.

Caracteres generales - Polvo blanco o casi blanco. Ligeramente higroscópico. Soluble en metanol; moderadamente soluble en etanol; poco soluble en agua; prácticamente insoluble en acetato de etilo.

Sustancia de referencia - Cefixima SR-FA.

CONSERVACIÓN

En envases inactivos de cierre perfecto.

ENSAYOS

Identificación

A - Absorción infrarroja <460>. *En fase sólida.*

[NOTA: si los espectros obtenidos presentan diferencias, disolver por separado la sustancia en ensayo y la *Sustancia de referencia* en metanol, evaporar hasta sequedad y registrar nuevamente los espectros sobre los residuos].

B - Examinar los cromatogramas obtenidos en *Valoración*. El tiempo de retención del pico correspondiente a cefixima en el cromatograma obtenido a partir de la *Solución muestra* se debe corresponder con el obtenido con la *Solución estándar*.

C - Pesar alrededor de 2 mg de Cefixima y colocarlos en un tubo de ensayo. Humedecer con 0,05 ml de agua y agregar 2 ml de ácido sulfúrico-formaldehído (SR). Mezclar por rotación: la solución debe presentar color amarillo. Colocar el tubo de ensayo en un baño de agua durante 1 minuto: se debe desarrollar color naranja.

Determinación del pH <250>

Entre 2,6 y 4,1; determinado sobre una solución de Cefixima de aproximadamente 0,05 mg por ml, en agua libre de dióxido de carbono.

Determinación de agua <120>

Titulación volumétrica directa. Entre 9,0 y 12,0 %; determinada sobre 200 mg.

Determinación del residuo de ignición <270>

No más de 0,2 %; determinado sobre 1,0 g.

Sustancias relacionadas

Sistema cromatográfico, Fase móvil, Preparación estándar A y Aptitud del sistema - Proceder según se indica en *Valoración*.

Solución estándar - Transferir 1,0 ml de la *Preparación estándar A* a un matraz aforado de 100 ml, completar a volumen con *Fase móvil* y mezclar.

Solución muestra - Emplear la *Preparación muestra* preparada según se indica en *Valoración*.

Procedimiento - Inyectar por separado en el cromatógrafo volúmenes iguales (aproximadamente 10 μ l) de la *Solución estándar* y la *Solución muestra*, registrar los cromatogramas durante al menos tres veces el tiempo de retención del pico principal y medir la respuestas de todos los picos. En el cromatograma obtenido a partir de la *Solución muestra*, ningún pico, a excepción del pico principal, debe presentar una respuesta mayor que la mitad de la respuesta del pico principal obtenido con la *Solución estándar* (0,5 %), la suma de las respuestas de todos los picos, a excepción del pico principal, no debe ser mayor que tres veces la respuesta del pico principal obtenido con la *Solución estándar* (3,0 %). Ignorar cualquier pico con una respuesta menor de 0,1 veces la respuesta del pico principal en el cromatograma obtenido con la *Solución estándar*.

VALORACIÓN

Sistema cromatográfico - Emplear un equipo para cromatografía de líquidos con un detector ultravioleta ajustado a 254 nm y una columna de 12,5 cm \times 4 mm con fase estacionaria constituida por octadecilsilano químicamente unido a partículas porosas de sílice de 5 μ m de diámetro. Mantener la columna aproximadamente a 40 °C. El caudal debe ser aproximadamente 1,0 ml por minuto.

Solución de hidróxido de tetrabutilamonio - Disolver 8,2 g de hidróxido de tetrabutilamonio en agua y diluir a 800 ml con el mismo solvente. Ajustar a pH 6,5 con ácido fosfórico diluido y diluir a 1 litro con agua.

Fase móvil - *Solución de hidróxido de tetrabutilamonio* y acetonitrilo (75:25). Filtrar y desgasificar. Hacer los ajustes necesarios (ver 100. *Cromatografía*).

Preparación estándar A - Pesar exactamente alrededor de 25,0 mg de Cefixima SR-FA, transferir a un matraz aforado de 25 ml, disolver con *Fase*

móvil, completar a volumen con *Fase móvil* y mezclar.

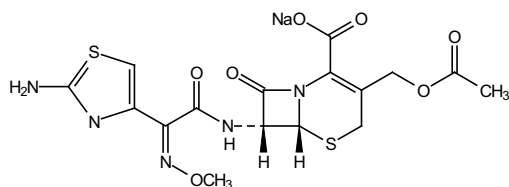
Preparación estándar B - Pesar exactamente alrededor de 10 mg de Cefixima SR-FA y disolver en 10 ml de agua. Calentar en baño de agua durante 45 minutos, enfriar e inyectar de inmediato.

Preparación muestra - Pesar exactamente alrededor de 25,0 mg de Cefixima, transferir a un matraz aforado de 25 ml, disolver con *Fase móvil*, completar a volumen con *Fase móvil* y mezclar.

Aptitud del sistema (ver 100. *Cromatografía*) - Cromatografiar la *Preparación estándar B* y registrar las respuestas de los picos según se indica en *Procedimiento*: la resolución *R* entre los picos de cefixima y el isómero *E* debe ser mayor de 2,0; la desviación estándar relativa para inyecciones repetidas no debe ser mayor de 1,0 %.

Procedimiento - Inyectar por separado en el cromatógrafo volúmenes iguales (aproximadamente 10 μ l) de la *Preparación estándar A* y la *Preparación muestra*, registrar los cromatogramas y medir las respuestas de los picos principales. Calcular la cantidad en porcentaje de $C_{16}H_{15}N_5O_7S_2$ en la porción de Cefixima en ensayo.

CEFOTAXIMA SÓDICA



$C_{16}H_{16}N_5NaO_7S_2$ PM: 477,5 64485-93-4

Definición - Cefotaxima Sódica es la sal Sódica del ácido [6R-[6 α ,7 β (Z)]]-3-(acetiloxi)metil-7-[[2-amino-4-tiazolil](metoxiimino)acetil]amino]-8-oxo-5-tia-1-azabicyclo[4.2.0]oct-2-eno-2-carboxílico. Debe contener no menos de 96,0 por ciento y no más de 101,0 por ciento de $C_{16}H_{16}N_5NaO_7S_2$, calculado sobre la sustancia seca y debe cumplir con las siguientes especificaciones.

Caracteres generales - Polvo cristalino blanco o amarillo pálido. Higroscópico. Fácilmente soluble en agua; poco soluble en metanol; prácticamente insoluble en solventes orgánicos.

Sustancia de referencia - Cefotaxima Sódica SR-FA.

CONSERVACIÓN

En envases inactivos de cierre perfecto.

ENSAYOS

Identificación

A - Absorción infrarroja <460>. *En fase sólida.*

B - Examinar los cromatogramas obtenidos en *Valoración*. El tiempo de retención del pico principal en el cromatograma obtenido a partir de la *Preparación muestra* se debe corresponder con el obtenido con la *Preparación estándar*.

C - Una solución de Cefotaxima Sódica debe responder a los ensayos para *Sodio* <410>.

Aspecto de la solución

Transferir 2,5 g de Cefotaxima Sódica a un matraz aforado de 25 ml, disolver en agua libre de dióxido de carbono, completar a volumen con el mismo solvente, mezclar y examinar inmediatamente: la solución debe ser límpida. Determinar la absorbancia de esta solución (ver 470. *Espectrofotometría ultravioleta y visible*) a 430 nm, en una celda de 1 cm, empleando agua libre de dióxido de carbono como blanco: la absorbancia no debe ser mayor de 0,20. Transferir 10 ml de esta solución a un tubo de ensayo, agregar 1 ml de ácido acético glacial, mezclar y examinar inmediatamente: la solución debe ser límpida.

Determinación del pH <250>

Entre 4,5 y 6,5; determinado sobre una solución 1 en 10.

Determinación de la rotación óptica <170>

Rotación específica: Entre + 58° y + 64°.

Solución muestra: 10 mg por ml.

Pérdida por secado <680>

Secar entre 100 y 105 °C durante 3 horas: no debe perder más de 3,0 % de su peso.

Pureza cromatográfica

Sistema cromatográfico, Solución reguladora de fosfato pH 7,0, Fase móvil y Preparación estándar A - Proceder según se indica en *Valoración*.

Solución muestra - Emplear la *Preparación muestra* según se indica en *Valoración*.

Solución estándar - Diluir 1,0 ml de la *Preparación estándar A* a 100 ml con *Fase móvil*.

Procedimiento - Inyectar por separado en el cromatógrafo volúmenes iguales (aproximadamente 10 μ l) de la *Solución estándar* y la *Solución muestra*, registrar los cromatogramas durante al menos ocho veces el tiempo de retención del pico principal y medir las respuestas de todos los picos. En el cromatograma obtenido a partir de la *Solución muestra*, la respuesta de ningún pico, a excepción del pico principal, debe ser mayor que la respuesta del pico principal obtenido con la *Solución estándar* (1,0 %); y la suma de las respuestas de todos los picos no debe ser mayor que tres veces la respuesta del pico principal obtenido con la *Solución estándar* (3,0 %).

Ensayo de endotoxinas bacterianas <330>

Cuando en el rótulo se indique que Cefotaxima Sódica es estéril no debe contener más de 0,20 Unidades de Endotoxina por mg de cefotaxima.

Ensayos de esterilidad <370>

Cuando en el rótulo se indique que Cefotaxima Sódica es estéril debe cumplir con los requisitos según se indica en *Método de filtración por membrana*.

VALORACIÓN

Sistema cromatográfico - Emplear un equipo para cromatografía de líquidos con un detector ultravioleta ajustado a 235 nm y una columna de 25 cm \times 4,6 mm con fase estacionaria constituida por octadecilsilano químicamente unido a partículas porosas de sílice de 5 μ m de diámetro. El caudal debe ser aproximadamente 1,0 ml por minuto.

Solución reguladora de fosfato pH 7,0 - Disolver 3,5 g de fosfato monobásico de potasio y 11,6 g de fosfato dibásico de sodio en 1 litro de agua y ajustar a pH 7,0.

Fase móvil - Solución reguladora de fosfato pH 7,0 y metanol (100:18). Filtrar y desgasificar.

Preparación estándar - Pesar exactamente alrededor de 25 mg de Cefotaxima Sódica SR-FA, transferir a un matraz aforado de 25 ml, disolver en Fase móvil, completar a volumen con Fase móvil y mezclar.

Preparación muestra - Pesar exactamente alrededor de 25 mg de Cefotaxima Sódica, transferir a un matraz aforado de 25 ml, disolver en Fase móvil, completar a volumen con Fase móvil y mezclar.

Solución de resolución - A 4,0 ml de Preparación muestra, agregar 1,0 ml de ácido clorhídrico diluido y calentar a 40 °C durante 2 horas. A esta solución agregar 5,0 ml de Solución reguladora de fosfato pH 6,6 y 1,0 ml de hidróxido de sodio al 8,5 %.

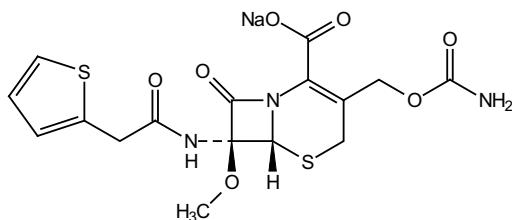
Aptitud del sistema (ver 100. Cromatografía) - Cromatografiar la Solución de resolución y registrar las respuestas de los picos según se indica en Procedimiento: el ensayo solo es válido si el pico de cefotaxima eluye como segundo pico principal y la resolución R entre los dos picos principales no es menor de 3,5. Cromatografiar la Preparación estándar y registrar las respuestas de los picos según se indica en Procedimiento: el factor de asimetría para el pico de cefotaxima no debe ser mayor de 2; la desviación estándar relativa para inyecciones repetidas no debe ser mayor de 1,0 %.

Procedimiento - Inyectar por separado en el cromatógrafo volúmenes iguales (aproximadamente 10 μ l) de la Preparación estándar y la Preparación muestra, registrar los cromatogramas y medir las respuestas de los picos principales. Calcular la cantidad en porcentaje de $C_{16}H_{16}N_5NaO_7S_2$ en la porción de Cefotaxima Sódica en ensayo.

ROTULADO

Cuando Cefotaxima Sódica esté destinada a formas farmacéuticas de administración parenteral, indicar en el rótulo que es estéril.

CEFOXITINA SÓDICA



$C_{16}H_{16}N_3NaO_7S_2$ PM: 449,4 33564-30-6

Definición - Cefoxitina Sódica es la sal Sódica del ácido (6*R*-*cis*)-3-[[[aminocarbonil]oxi]metil]-7-metoxi-8-oxo-7-[(2-tienilacetil)amino]-5-tia-1-azabicyclo[4.2.0]oct-2-eno-2-carboxílico. Debe contener no menos de 95,0 por ciento y no más de 102,0 por ciento de $C_{16}H_{16}N_3NaO_7S_2$, calculado sobre la sustancia anhidra y debe cumplir con las siguientes especificaciones.

Caracteres generales - Polvo blanco o casi blanco. Muy higroscópico. Muy soluble en agua; soluble en metanol; moderadamente soluble en alcohol; prácticamente insoluble en éter.

Sustancia de referencia - Cefoxitina Sódica SR-FA.

CONSERVACIÓN

En envases herméticos, en un lugar fresco.

ENSAYOS

Identificación

A - Absorción infrarroja <460>. *En fase sólida*.

B - Examinar los cromatogramas obtenidos en *Valoración*. El tiempo de retención del pico principal en el cromatograma obtenido a partir de la *Preparación muestra* se debe corresponder con el obtenido con la *Preparación estándar A*.

C - Una solución de Cefoxitina Sódica (1 en 20) debe responder a los ensayos para *Sodio* <410>.

Aspecto de la solución

Transferir 2,5 g de Cefoxitina Sódica a un matraz aforado de 25 ml, disolver en agua libre de dióxido de carbono, completar a volumen con el mismo solvente, mezclar y examinar inmediatamente: la solución debe ser límpida.

Determinación de la rotación óptica <170>

Rotación específica: Entre +206° y +214° calculada sobre la sustancia anhidra.

Solución muestra: 10 mg de Cefoxitina Sódica por ml, en metanol.

Determinación del pH <250>

Disolver 250 mg de Cefoxitina Sódica en agua libre de dióxido de carbono y diluir a 25 ml con el mismo solvente. Diluir 2 ml de esta solución a 20 ml con agua libre de dióxido de carbono. El pH debe estar comprendido entre 4,2 y 7,0.

Absorbancia

Disolver 100 mg de Cefoxitina Sódica en agua y diluir a 100,0 ml con el mismo solvente. Transferir 2,0 ml de esta solución a un matraz de 100 ml y completar a volumen con una solución de 42 mg de bicarbonato de sodio por ml. Examinar entre 220 y 350 nm (ver 470. *Espectrofotometría ultravioleta y visible*): debe presentar un máximo de absorción a 236 nm y un máximo de absorción a 262 nm. El coeficiente de extinción específica $E(1\%, 1\text{ cm})$ a 262 nm debe estar comprendido entre 190 y 210, con respecto a la sustancia anhidra.

Determinación de agua <120>

Titulación volumétrica directa. No más de 1,0%; determinada sobre 500 mg.

Pureza Cromatográfica

Fase estacionaria - Emplear una placa para cromatografía en capa delgada (ver 100. *Cromatografía*) recubierta con gel de sílice para cromatografía, que contenga aproximadamente 13% de sulfato de calcio hemihidratado, con indicador de fluorescencia, de 0,25 mm de espesor.

Fase móvil - Acetato de etilo, acetona, ácido acético glacial y agua (50:20:10:10).

Solución muestra - Disolver 250 mg de Cefoxitina Sódica en agua y diluir a 10 ml con el mismo solvente.

Solución estándar - Transferir 0,5 ml de la *Solución muestra* a un matraz aforado de 100 ml y completar a volumen con agua.

Procedimiento - Aplicar por separado sobre la placa 5 μ l de la *Solución muestra* y 5 μ l de la *Solución estándar*. Dejar secar las aplicaciones y desarrollar los cromatogramas hasta que el frente del solvente haya recorrido aproximadamente tres cuartas partes de la longitud de la placa. Dejar secar al aire y examinar bajo luz ultravioleta a 254 nm: ninguna mancha secundaria en el cromatograma obtenido a partir de la *Solución muestra* debe ser más intensa que la mancha obtenida con la *Solución estándar* (0,5%).

Ensayo de endotoxinas bacterianas <330>

Cuando en el rótulo se indique que Cefoxitina Sódica está destinada a la preparación de formas farmacéuticas parenterales no debe contener más de 0,13 Unidades de Endotoxinas por mg de cefoxitina.

Ensayos de esterilidad <370>

Cuando en el rótulo se indique que Cefoxitina Sódica está destinada a la preparación de formas farmacéuticas parenterales, debe cumplir con los requisitos.

VALORACIÓN

Sistema cromatográfico - Emplear un equipo para cromatografía de líquidos equipado con un detector ultravioleta ajustado a 254 nm y una columna de 25 cm × 4,6 mm con fase estacionaria constituida por octadecilsilano químicamente unido a partículas porosas de sílice de 5 a 10 µm de diámetro. El caudal debe ser aproximadamente 1,0 ml por minuto.

Fase móvil - Agua, acetonitrilo y ácido acético glacial (81:19:1). Filtrar y desgasificar. Hacer los ajustes necesarios (ver *Aptitud del sistema* en 100. *Cromatografía*).

Preparación estándar A - Pesar exactamente alrededor de 25,0 mg de Cefoxitina Sódica SR-FA, transferir a un matraz aforado de 25 ml, disolver en agua y completar a volumen con el mismo solvente.

Preparación estándar B - Pesar exactamente alrededor de 20,0 mg de ácido 2-(2-tienil)acético, transferir a un matraz aforado de 25 ml, disolver en agua y completar a volumen con el mismo solvente.

Preparación estándar C - Mezclar 1,0 ml de *Preparación estándar A* con 5,0 ml de *Preparación estándar B*.

Preparación muestra - Disolver 25,0 mg de Cefoxitina Sódica en agua y diluir a 25,0 ml con el mismo solvente.

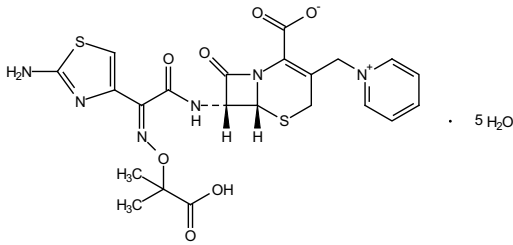
Aptitud del sistema (ver 100. *Cromatografía*) - Cromatografiar la *Preparación estándar C* y registrar las respuestas de los picos según se indica en *Procedimiento*: la resolución *R* entre los dos picos principales debe ser mayor de 3,5. Cromatografiar la *Preparación estándar A* y registrar las respuestas de los picos según se indica en *Procedimiento*: la desviación estándar relativa para inyecciones repetidas no debe ser mayor de 1,0 %.

Procedimiento - Inyectar por separado en el cromatógrafo volúmenes iguales (aproximadamente 20 µl) de la *Preparación estándar A* y la *Preparación muestra*, registrar los cromatogramas y medir las respuestas de los picos principales. Calcular la cantidad en porcentaje de $C_{16}H_{16}N_3NaO_7S_2$ en la porción de Cefoxitina Sódica en ensayo.

ROTULADO

Indicar en el rótulo cuando corresponda que Cefoxitina Sódica es estéril y apirógena.

CEFTAZIDIMA



$C_{22}H_{22}N_6O_7S_2 \cdot 5H_2O$ PM: 636,7 78439-06-2

Anhidro

PM: 546,6

Definición - Cefprozil es [6R-[6 α ,7 β (Z)]-1-[[7-[[2-amino-4-tiazolil][(1-carboxi-1-metiletoxi)imino]acetil]amino]-2-carboxi-8-oxo-5-tia-1-azabicyclo[4.2.0]oct-2-en-3-il]metil]piridinio, pentahidrato. Debe contener no menos de 95,0 por ciento y no más de 102,0 por ciento de $C_{22}H_{22}N_6O_7S_2$, calculado sobre la sustancia seca y debe cumplir con las siguientes especificaciones.

Caracteres generales - Polvo cristalino blanco o casi blanco. Soluble en álcalis y dimetilsulfóxido; poco soluble en dimetilformamida, metanol y agua; insoluble en acetona, alcohol, cloroformo, dioxano, éter, acetato de etilo y tolueno.

Sustancias de referencia - Cefprozil Pentahidrato SR-FA. Delta 3-cefprozil SR-FA.

CONSERVACIÓN

En envases inactivos de cierre perfecto.

ENSAYOS

Identificación

A - Absorción infrarroja <460>. *En fase sólida.*

B - Examinar los cromatogramas obtenidos en *Valoración*. El tiempo de retención del pico principal en el cromatograma obtenido a partir de la *Preparación muestra* se debe corresponder con el obtenido con la *Preparación estándar*.

Determinación del pH <250>

Entre 3,0 y 4,0, determinado en una solución de aproximadamente 5 mg por ml.

Cristalinidad

Colocar partículas de Cefprozil en aceite mineral, sobre un portaobjetos de vidrio. Examinar la mezcla empleando un microscopio óptico con luz polarizada: las partículas presentan birrefringencia y posiciones de extinción cuando se gira la platina del microscopio.

Pérdida por secado <680>

Secar aproximadamente 300 mg de Cefprozil, exactamente pesados, al vacío a una presión no mayor de 5 mm Hg a 60 °C durante 3 horas: debe perder entre 13,0 y 15,0 % de su peso.

Ensayos de esterilidad <370>

Cuando en el rótulo se indica que Cefprozil es estéril, debe cumplir con los requisitos en *Método de filtración por membrana*, empleando *Solución A* con el agregado de 10 g de bicarbonato de sodio cada 1 litro de *Solución A*, antes de la esterilización.

Ensayo de endotoxinas bacterianas <330>

Cuando en el rótulo se indica que Cefprozil es estéril, no debe contener más de 0,1 Unidades de Endotoxina por mg de Cefprozil.

VALORACIÓN

Sistema cromatográfico - Emplear un equipo para cromatografía de líquidos con un detector ultravioleta ajustado a 254 nm y una columna de 15 cm \times 4,6 mm con fase estacionaria constituida por octadecilsilano químicamente unido a partículas porosas de sílice de 5 μ m de diámetro. El caudal debe ser aproximadamente 2,0 ml por minuto.

Solución reguladora de pH 7 - Transferir 42,59 g de fosfato dibásico de sodio anhidro y 27,22 g de fosfato monobásico de potasio a un matraz aforado de 1 litro, disolver con agua, completar a volumen con el mismo solvente y mezclar.

Fase móvil - Mezclar 40 ml de acetonitrilo y 200 ml de *Solución reguladora de pH 7* en un matraz aforado de 2 litros, completar a volumen con agua y mezclar. Filtrar y desgasificar. Hacer los ajustes necesarios (ver *Aptitud del sistema* en 100. *Cromatografía*).

Preparación madre del estándar - Pesar exactamente alrededor de 29 mg de Cefprozil SR-FA, transferir a un matraz aforado de 25 ml que contenga 2,5 ml de *Solución reguladora de pH 7* y agitar para disolver. Completar a volumen con agua y mezclar. [NOTA: proteger esta solución de la luz].

Preparación estándar - Inmediatamente antes de la cromatografía, transferir 5,0 ml de *Solución madre del estándar* a un matraz aforado de 50 ml, completar a volumen con agua y mezclar para obtener una solución de aproximadamente 100 μ g de Cefprozil por ml.

Preparación muestra - Pesar exactamente alrededor de 115 mg de Cefprozil, transferir a un matraz aforado de 100 ml que contenga 10,0 ml de *Solución reguladora de pH 7* y agitar para disolver. Completar a volumen con agua y mezclar. [NOTA: proteger esta solución de la luz]. Inmediatamente

antes de la cromatografía, transferir 5,0 ml de esta solución a un matraz aforado de 50 ml, diluir a volumen con agua y mezclar.

Solución de resolución - Preparar una solución de Delta 3-ceftazidima SR-FA en *Solución reguladora de pH 7* de aproximadamente 0,1 mg por ml. Inmediatamente antes de la cromatografía, mezclar 1 ml de esta solución con 8 ml de agua y 1 ml de *Solución madre del estándar*.

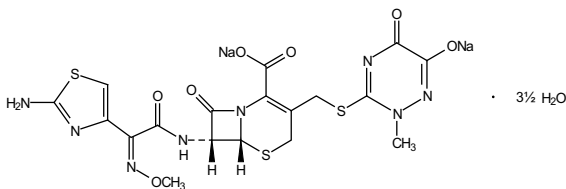
Aptitud del sistema (ver 100. *Cromatografía*) - Cromatografiar la *Solución de resolución* y registrar las respuestas de los picos según se indica en *Procedimiento*: la resolución *R* entre los picos de ceftazidima y de delta-3-ceftazidima no debe ser menor de 2,0. Cromatografiar la *Preparación estándar* y registrar las respuestas según se indica en *Procedimiento*: el factor de asimetría para el pico de ceftazidima no debe ser menor de 0,75 ni mayor de 1,5; la desviación estándar relativa para inyecciones repetidas no debe ser mayor de 1,0 %.

Procedimiento - Inyectar por separado en el cromatógrafo volúmenes iguales (aproximadamente 20 μ l) de la *Preparación estándar* y la *Preparación muestra*, registrar los cromatogramas y medir las respuestas de los picos principales. Calcular la cantidad de $C_{22}H_{22}N_6O_7S_2$ en la porción de Cefotaxima en ensayo.

ROTULADO

Cuando la Cefotaxima esté destinada a la preparación de formas farmacéuticas de administración parenteral u otras formas farmacéuticas estériles, indicar en el rótulo que es estéril.

CEFTRIAXONA SÓDICA



$C_{18}H_{16}N_8Na_2O_7S_3 \cdot 3\frac{1}{2}H_2O$ PM: 661,6 104376-79-6

Anhidro PM: 598,6

Definición - Ceftriaxona Sódica es la Sal sódica del ácido [6R-[6 α ,7 β (Z)]]-7-[[2-amino-4-tiazolil(metoxiimino)acetil]amino]-8-oxo-3-[[[(1,2,5,6-tetrahidro-2-metil-5,6-dioxo-1,2,4-triazin-3-il)tio]metil]-5-tia-1-azobicyclo[4.2.0]oct-2-eno-2-carboxílico. Debe contener no menos de 96,0 por ciento y no más de 102,0 por ciento de $C_{18}H_{16}N_8Na_2O_7S_3 \cdot 3\frac{1}{2}H_2O$ calculado sobre la sustancia anhidra y debe cumplir con las siguientes especificaciones.

Caracteres generales - Polvo cristalino casi blanco o amarillo pálido. Ligeramente higroscópico. Fácilmente soluble en agua; moderadamente soluble en metanol; muy poco soluble en alcohol.

Sustancias de referencia - Ceftriaxona Sódica SR-FA. Impureza A de Ceftriaxona Sódica SR-FA.

CONSERVACIÓN

En envases de cierre perfecto.

ENSAYOS

Identificación

A - Absorción infrarroja <460>. *En fase sólida.*

B - Examinar los cromatogramas obtenidos en *Valoración*. El tiempo de retención del pico principal en el cromatograma obtenido a partir de la *Preparación muestra* debe ser similar al obtenido con la *Preparación estándar*.

C - Debe responder a los ensayos para *Sodio* <410>.

Determinación del pH <250>

Entre 6,0 y 8,0; determinado sobre una solución 1 en 10.

Cristalinidad

Colocar partículas de Ceftriaxona Sódica en aceite mineral, sobre un portaobjetos de vidrio. Examinar la mezcla empleando un microscopio óptico con luz polarizada: las partículas deben presentar birrefringencia y posiciones de extinción cuando se gira la platina del microscopio.

Determinación de agua <120>

Titulación volumétrica directa. Entre 8,0 y 11,0 %.

Sustancias Relacionadas

Sistema cromatográfico, Fase móvil, Solución de resolución y Aptitud del sistema - Proceder según se indica en *Valoración*.

Solución muestra - Pesar exactamente alrededor de 30 mg de Ceftriaxona Sódica, transferir a un matraz aforado de 100 ml, disolver en *Fase móvil*, completar a volumen con el mismo solvente y mezclar.

Solución estándar - Transferir 1,0 ml de la *Solución muestra* a un matraz aforado de 100 ml y completar a volumen con *Fase móvil*.

Procedimiento - Inyectar por separado en el cromatógrafo volúmenes iguales (aproximadamente 20 μ l) de la *Solución muestra* y la *Solución estándar*, registrar los cromatogramas durante al menos 2 veces el tiempo de retención de ceftriaxona y medir la respuesta de todos los picos. En el cromatograma obtenido a partir de la *Solución muestra*, ningún pico, a excepción del pico principal, debe presentar una respuesta mayor que la del pico principal obtenido con la *Solución estándar* (1,0 %). La suma de las respuestas de todos los picos, a excepción del pico principal, no debe ser mayor que cuatro veces la respuesta del pico principal obtenido con la *Solución estándar* (4,0 %). Ignorar cualquier pico con una respuesta menor de 0,1 vez la respuesta del pico principal en el cromatograma obtenido con la *Solución estándar*.

Ensayos de esterilidad <370>

Cuando en el rótulo se indique que la Ceftriaxona Sódica es estéril, debe cumplir con los requisitos según se indica en *Método de filtración por membrana*.

Ensayos de endotoxinas bacterianas <330>

Cuando en el rótulo se indique que la Ceftriaxona Sódica es estéril no debe contener más de 0,20 unidades de endotoxina por mg de ceftriaxona.

VALORACIÓN

Sistema cromatográfico - Emplear un equipo para cromatografía de líquidos con un detector ultravioleta ajustado a 254 nm y una columna de 25 cm \times 4,6 mm con fase estacionaria constituida por octadecilsilano químicamente unido a partículas porosas de sílice de 5 μ m de diámetro. El caudal debe ser aproximadamente 1,5 ml por minuto.

Solución A - Transferir 0,908 g de fosfato dibásico de potasio a un matraz aforado de 100 ml, disolver y completar a volumen con agua.

Solución B - Transferir 2,38 g de fosfato monobásico de potasio a un matraz aforado de 100 ml, disolver y completar a volumen con agua.

Solución reguladora de pH 7,0 - Mezclar 38,9 ml de *Solución A* y 61,1 ml de *Solución B*. Ajustar a pH $7,0 \pm 0,1$ con ácido fosfórico o hidróxido de potasio 10 N.

Solución reguladora de pH 5,0 - Transferir 20,17 g de ácido cítrico a un matraz aforado de 1 litro, disolver en 800 ml de agua, ajustar a pH $5,0 \pm 0,1$ con solución de hidróxido de sodio al 42 % y completar a volumen con agua.

Fase móvil - Disolver 2 g de bromuro de tetradecilamonio y 2 g de bromuro de tetraheptilamonio en una mezcla de 500 ml de acetonitrilo, 440 ml de agua, 55 ml de *Solución reguladora de pH 7,0* y 5 ml de *Solución reguladora de pH 5,0*. Filtrar y desgasificar. Hacer los ajustes necesarios (ver *Aptitud del sistema* en 100. *Cromatografía*).

Preparación muestra - Pesar exactamente alrededor de 30 mg de Ceftriaxona Sódica, transferir a un matraz aforado de 100 ml, disolver en *Fase móvil*, completar a volumen con el mismo solvente y mezclar.

Preparación estándar - Disolver una cantidad exactamente pesada de Ceftriaxona Sódica SR-FA en *Fase móvil* para obtener una solución de aproximadamente 0,3 mg por ml.

Solución de resolución - Pesar exactamente alrededor de 5 mg de Ceftriaxona Sódica SR-FA y 5 mg de Impureza A de Ceftriaxona Sódica SR-FA, transferir a un matraz aforado de 100 ml, disolver en *Fase móvil*, completar a volumen con el mismo solvente y mezclar.

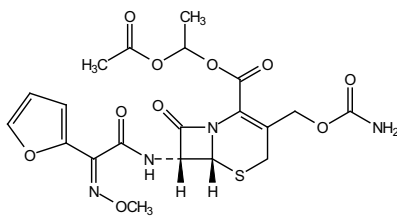
Aptitud del sistema (ver 100. *Cromatografía*) - Cromatografiar la *Solución de resolución* durante aproximadamente 2 veces el tiempo de retención de ceftriaxona y registrar las respuestas de los picos según se indica en *Procedimiento*: la resolución *R* entre los picos de ceftriaxona sódica y de Impureza A de ceftriaxona sódica no debe ser menor de 3.

Procedimiento - Inyectar por separado en el cromatógrafo volúmenes iguales (aproximadamente 20 μ l) de la *Preparación muestra* y la *Preparación estándar*, registrar los cromatogramas y medir las respuestas de los picos principales. Calcular el contenido en porcentaje de $C_{18}H_{16}N_8Na_2O_7S_3$ en la porción de Ceftriaxona Sódica en ensayo.

ROTULADO

Cuando Ceftriaxona Sódica esté destinada a la preparación de formas farmacéuticas inyectables, indicar en el rótulo que es estéril.

CEFUROXIMA AXETILO



y epímero

$C_{20}H_{22}N_4O_{10}S$ PM: 510,5 64544-07-6

Definición - Cefuroxima Axetilo es [6*R*-[6 α ,7 β (*Z*)]]-3-[[[(aminocarbonil)oxi]metil]-7-[[2-furanil(metoxiimino)acetil]amino]-8-oxo-5-tia-1-azabicyclo[4.2.0]oct-2-eno-2-carboxilato-1-acetoxietilo. Debe contener no menos de 96,0 por ciento y no más de 102,0 por ciento de una mezcla de los diastereoisómeros amorfos de $C_{20}H_{22}N_4O_{10}S$, calculado sobre la sustancia anhidra y debe cumplir con las siguientes especificaciones.

Caracteres generales - Polvo amorfo blanco o casi blanco. Fácilmente soluble en acetona; soluble en cloroformo, acetato de etilo y metanol; poco soluble en alcohol absoluto; insoluble en agua y éter.

Sustancia de referencia - Cefuroxima Axetilo SR-FA.

CONSERVACIÓN

En envases inactivos de cierre perfecto.

ENSAYOS

Identificación

A - Absorción infrarroja <460>. *En fase sólida.*

B - Examinar los cromatogramas obtenidos en *Valoración*. El tiempo de retención del pico principal en el cromatograma obtenido a partir de la *Preparación muestra* se debe corresponder con el obtenido en la *Preparación estándar D*.

Cristalinidad

Colocar partículas de Cefuroxima Axetilo en aceite mineral, sobre un portaobjetos de vidrio. Examinar la mezcla empleando un microscopio óptico con luz polarizada: las partículas deben ser amorfas y no deben presentar birrefringencia o posiciones de extinción cuando se gira la platina del microscopio.

Determinación de agua <120>

Titulación volumétrica directa. No más de 1,5 %.

Sustancias relacionadas

Proceder según se indica para *Valoración*. Calcular el porcentaje de sustancias relacionadas a partir de las respuestas de los picos obtenidos en el cromatograma de la *Preparación muestra*. La suma de las respuestas de los picos correspondientes a los isómeros *E*, localizados por comparación a iguales tiempos de retención en el cromatograma obtenido a partir de la *Preparación estándar C*, no debe ser mayor de 1,0 %; la suma de las respuestas de los picos correspondientes a los Δ^3 isómeros, localizados por comparación a iguales tiempos de retención en el cromatograma obtenido a partir de la *Preparación estándar B*, no debe ser mayor de 1,5 %; la respuesta de ninguna otra impureza individual debe ser mayor de 0,5 % y la suma de las respuestas de todos los picos no debe ser mayor de 3,0 %. Ignorar cualquier pico con una respuesta inferior a 0,05 veces la respuesta de la suma de los dos picos principales obtenidos a partir de la *Preparación estándar A*.

VALORACIÓN

Sistema cromatográfico - Emplear un equipo para cromatografía de líquidos con un detector ultravioleta ajustado a 278 nm y una columna de 25 cm \times 4,6 mm con fase estacionaria constituida por trimetilsilano químicamente unido a partículas porosas de sílice de 5 μ m de diámetro. El caudal debe ser aproximadamente 1,0 ml por minuto.

Solución de fosfato monobásico de amonio 0,2 M - Disolver 23,0 g de fosfato monobásico de amonio en 1 litro de agua.

Fase móvil - *Solución de fosfato monobásico de amonio 0,2 M* y metanol (62:38). Filtrar y desgaseificar. Hacer los ajustes necesarios (ver *Aptitud del sistema en 100. Cromatografía*).

Preparación muestra - [NOTA: preparar inmediatamente antes de su uso]. Pesar exactamente alrededor de 10,0 mg Cefuroxima Axetilo y transferir a un matraz aforado de 50 ml, disolver en *Fase móvil*, completar a volumen con *Fase móvil* y mezclar.

Preparación estándar A - Transferir 1,0 ml de *Preparación muestra* a un matraz aforado de 100 ml y completar a volumen con *Fase móvil*.

Preparación estándar B - Calentar a 60 °C 5,0 ml de *Preparación muestra* durante 1 hora para obtener los Δ^3 isómeros.

Preparación estándar C - Exponer 5,0 ml de *Preparación muestra* a luz ultravioleta de 254 nm durante 24 horas para obtener los isómeros *E*.

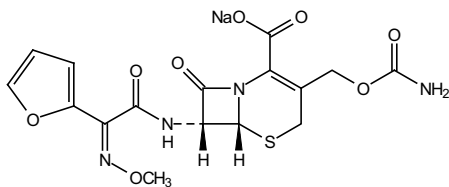
Preparación estándar D - [NOTA: preparar inmediatamente antes de su uso]. Pesar exactamente alrededor de 10,0 mg Cefuroxima Axetilo y transferir a un matraz aforado de 50 ml, disolver en *Fase*

móvil, completar a volumen con *Fase móvil* y mezclar.

Aptitud del sistema (ver 100. *Cromatografía*) - Cromatografiar las *Preparaciones estándar A, B, C* y *D* y registrar las respuestas según se indica en *Procedimiento*: los tiempos de retención relativos al diastereoisómero A de cefuroxima axetilo (segundo pico) deben ser aproximadamente 0,9 para el diastereoisómero B de cefuroxima axetilo, 1,2 para los Δ^3 isómeros y 1,7 y 2,1 para los *E* isómeros; la resolución *R* entre los picos de los diastereoisómeros A y B en el cromatograma obtenido a partir de la *Preparación estándar D* no debe ser menor de 1,5; la resolución *R* entre los picos correspondientes al diastereoisómero A y al Δ^3 isómeros no debe ser menor de 1,5; la desviación estándar relativa de la suma de los picos correspondientes a los diastereoisómeros A y B para seis inyecciones repetidas de la *Preparación estándar D* no debe ser mayor de 2,0 %.

Procedimiento - Inyectar por separado en el cromatógrafo, volúmenes iguales (aproximadamente 20 μ l) de las *Preparación estándar A, B, C* y *D* y la *Preparación muestra*, registrar los cromatogramas y medir las respuesta de los picos principales. Calcular la cantidad de $C_{20}H_{22}N_4O_{10}S$ a partir de la suma de las respuestas de los dos picos de los diastereoisómeros, en la porción de Cefuroxima Axetilo en ensayo, a partir de las respuestas de los picos de cefuroxima axetilo obtenidos con la *Preparación muestra* y la *Preparación estándar D*.

CEFUROXIMA SÓDICA



y enantiómero

$C_{16}H_{15}N_4NaO_8S$ PM: 446,4 56238-63-2

Definición - Cefuroxima Sódica es la Sal sódica del ácido [6R-[6 α ,7 β (Z)]]-3-[[aminocarbonil oxil]metil]-7-[[2-furanil(metoxiimino)acetil]amino]-8-oxo-5-tia-1-azabicyclo[4.2.0]oct-2-eno-2-carboxílico. Debe contener no menos de 96,0 por ciento y no más de 102,0 por ciento de $C_{16}H_{15}N_4NaO_8S$, calculado sobre la sustancia anhidra y debe cumplir con las siguientes especificaciones.

Caracteres generales - Polvo blanco o amarillo claro. Ligeramente higroscópico. Fácilmente soluble en agua; soluble en metanol; muy poco soluble en acetato de etilo, alcohol, cloroformo y éter.

Sustancia de referencia - Cefuroxima Sódica SR-FA.

CONSERVACIÓN

En envases de cierre perfecto, a una temperatura no mayor de 25 °C.

ENSAYOS

Identificación

A - Absorción infrarroja <460>. *En fase sólida.*

B - Examinar los cromatogramas obtenidos en *Valoración*. El tiempo de retención del pico principal en el cromatograma obtenido a partir de la *Preparación muestra* se debe corresponder con el obtenido en la *Preparación estándar*.

C - Debe responder a los ensayos para *Sodio* <410>.

Determinación del pH <250>

Entre 5,5 y 8,5; determinado sobre una solución preparada del siguiente modo: disolver 2,0 g de Cefuroxima Sódica en agua libre de dióxido de carbono y diluir a 20,0 ml con el mismo solvente. Diluir 2,0 ml de esta solución a 20,0 ml con agua libre de dióxido de carbono.

Determinación de la rotación óptica <170>

Rotación específica: Entre +59° y +66°; determinado sobre la sustancia anhidra.

Determinación de agua <120>

Titulación volumétrica directa. No más de 3,5 %.

Sustancias relacionadas

Sistema cromatográfico, Solución reguladora de pH 3,4, Fase móvil, Solución de aptitud del sistema y Aptitud del sistema - Proceder según se indica en *Valoración*.

Solución muestra - Emplear la *Preparación muestra*.

Solución estándar - Transferir 1,0 ml de *Solución muestra* a un matraz aforado de 100 ml, completar a volumen con agua y mezclar.

Procedimiento - Inyectar por separado en el cromatógrafo volúmenes iguales (aproximadamente 20 μ l) de la *Solución muestra* y la *Solución estándar*. Registrar el cromatograma de la *Solución muestra* durante al menos tres veces el tiempo de retención del pico de cefuroxima y medir las respuestas de todos los picos. En el cromatograma obtenido a partir de la *Solución muestra*, la respuesta del pico correspondiente a descarbamoilcefuroxima no debe ser mayor a la respuesta del pico principal obtenido con la *Solución estándar* (1,0 %) y la respuesta de ninguna otra impureza individual debe ser mayor a la respuesta del pico principal obtenido con la *Solución estándar* (1,0 %). La suma de las respuestas de todos los picos en el cromatograma obtenido a partir de la *Solución muestra* no debe ser mayor a tres veces la respuesta del pico principal obtenido con la *Solución estándar* (3,0 %). Ignorar cualquier pico con una respuesta menor de 0,05 veces la respuesta del pico principal obtenido con la *Solución estándar* (0,05 %).

Ensayo de endotoxinas bacterianas <330>

Cuando en el rótulo se indique que Cefuroxima Sódica es estéril, no debe contener más de 0,10 UE por mg de Cefuroxima.

Ensayos de esterilidad <370>

Cuando en el rótulo se indique que Cefuroxima Sódica es estéril, debe cumplir con los requisitos según se indica en *Método de filtración por membrana*.

VALORACIÓN

Sistema cromatográfico - Emplear un equipo para cromatografía de líquidos con un detector ultravioleta ajustado a 273 nm y una columna 12,5 cm \times 4,6 mm con fase estacionaria constituida por hexilsilano unido químicamente a partículas porosas de sílice de 5 μ m de diámetro. El caudal debe ser aproximadamente 1,5 ml por minuto.

Solución reguladora de acetato pH 3,4 - Disolver 6,01 g de ácido acético glacial y 0,68 g de acetato de sodio en agua y diluir a 1 litro con el mismo solvente.

Fase móvil - Solución reguladora de acetato pH 3,4 y acetonitrilo (99:1). Filtrar y desgasificar. Hacer los ajustes necesarios (ver *Aptitud del sistema* en 100. *Cromatografía*).

Preparación estándar - Pesar exactamente alrededor de 25 mg de Cefuroxima Sódica SR-FA y transferir a un matraz aforado de 25 ml, disolver en agua, completar a volumen con el mismo solvente y mezclar.

Preparación muestra - Pesar exactamente alrededor de 25 mg de Cefuroxima Sódica y transferir a un matraz aforado de 25 ml, disolver en agua, completar a volumen con el mismo solvente y mezclar.

Solución de aptitud del sistema - Calentar 20 ml de la *Preparación estándar* en un baño de agua a 60 °C durante 10 minutos. Enfriar e inyectar de inmediato.

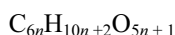
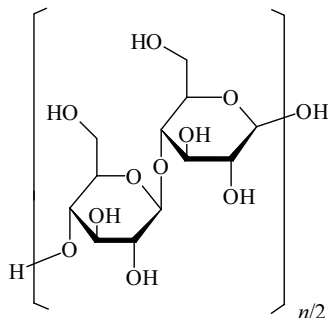
Aptitud del sistema (ver 100. *Cromatografía*) - Cromatografiar la *Solución de aptitud del sistema* y registrar las respuestas de los picos según se indica en *Procedimiento*: la resolución *R* entre los picos de cefuroxima sódica y descarbamoiilcefuroxima no debe ser menor de 2,0.

Procedimiento - Inyectar por separado en el cromatógrafo volúmenes iguales (aproximadamente 20 µl) de la *Preparación estándar* y la *Preparación muestra*, registrar los cromatogramas y medir las respuestas de los picos principales. Calcular la cantidad en porcentaje de $C_{16}H_{15}N_4NaO_8S$ en la porción de Cefuroxima Sódica en ensayo.

ROTULADO

Cuando Cefuroxima Sódica está destinada para la preparación de formas farmacéuticas inyectables, se debe indicar en el rótulo que es estéril.

CELULOSA MICROCRISTALINA



9004-34-6

Definición - Celulosa Microcristalina es celulosa parcialmente depolimerizada y purificada preparada a partir de α -Celulosa, obtenida en forma de pulpa a partir de materiales vegetales fibrosos con ácidos minerales. Celulosa Microcristalina debe cumplir con las siguientes especificaciones.

Caracteres generales - Polvo blanco o casi blanco, fino o granuloso. Prácticamente insoluble en acetona, ácidos diluidos, agua, alcohol, solución de hidróxido de sodio al 5 % y tolueno.

CONSERVACIÓN

En envases de cierre perfecto.

ENSAYOS

Identificación

A - Debe cumplir con el ensayo de *Identificación A* en *Celulosa polvo*.

B - Pesar exactamente alrededor de 1,3 g de Celulosa Microcristalina y proceder según se indica en el ensayo de *Identificación B* en *Celulosa polvo*. El grado de polimerización debe ser mayor de 350.

Conductividad <70>

A 5 g de Celulosa Microcristalina agregar 40 ml de agua, agitar durante 20 minutos y centrifugar. Determinar la conductividad del sobrenadante luego de que la lectura obtenida sea estable con un conductímetro previamente calibrado con una solución de calibración estándar de cloruro de potasio de $100 \mu\text{S cm}^{-1}$. Determinar la conductividad del agua empleada en la preparación de la sustancia en ensayo: la conductividad del sobrenadante no debe exceder a la del agua en más de $75 \mu\text{S cm}^{-1}$.

Determinación del pH <250>

El pH del sobrenadante obtenido en el ensayo de *Conductividad* debe estar comprendido entre 5,0 y 7,5.

Pérdida por secado <680>

Secar a 105°C durante 3 horas: no debe perder más de 7,0 % de su peso.

Sustancias solubles en agua

Agitar 5,0 g de Celulosa Microcristalina con 80 ml de agua durante 10 minutos, filtrar al vacío con un papel de filtro apropiado y transferir el filtrado a una cápsula de evaporación previamente pesada. Evaporar a sequedad en un baño de agua y secar a 105°C durante 1 hora. Enfriar en un desecador y pesar. La diferencia entre el peso del residuo y el peso obtenido con un blanco no debe ser mayor de 12,5 mg (0,25 %).

Sustancias solubles en éter

Proceder según se indica en *Sustancias solubles en éter* en *Celulosa polvo*: la diferencia entre el peso del residuo y el peso obtenido con un blanco no debe ser mayor de 5,0 mg (0,05 %).

Determinación del residuo de ignición <270>

No más de 0,1 %.

Impurezas orgánicas volátiles <520>

Método II.

Límite de metales pesados <590>

Método II. No más de 0,001 %.

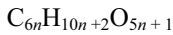
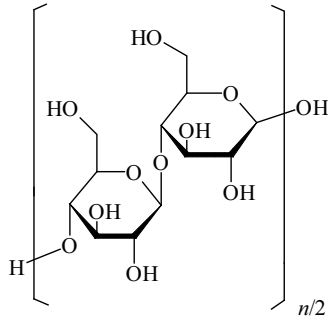
Control microbiológico de productos no obligatoriamente estériles <90>

Debe cumplir con los requisitos cuando se ensaya según se indica en 90. *Control higiénico de productos no obligatoriamente estériles* en *Celulosa polvo*.

ROTULADO

Indicar en el rótulo el grado de polimerización.

CELULOSA POLVO



9004-34-6

Definición - Celulosa Polvo es α -Celulosa, purificada y desintegrada mecánicamente, obtenida en forma de pulpa a partir de materiales vegetales fibrosos. Celulosa Polvo debe cumplir con las siguientes especificaciones.

Caracteres generales - Polvo blanco o casi blanco, fino o granuloso. Poco soluble en solución de hidróxido de sodio al 5 %; prácticamente insoluble en acetona, ácidos diluidos, agua, alcohol, tolueno y en la mayoría de los solventes orgánicos.

CONSERVACIÓN

En envases de cierre perfecto.

ENSAYOS

Identificación

A - Transferir 10 mg de Celulosa Polvo a un vidrio de reloj, agregar 2 ml de cloruro de cinc iodado (SR) y dispersar: debe desarrollar color azul-violeta.

B - Pesar exactamente alrededor de 250,0 mg de Celulosa Polvo, transferir a un matraz de 100 ml y agregar 25 ml de agua y 25 ml de hidróxido de cuprietilendiamina (SR). Inmediatamente purgar la solución con nitrógeno, tapar y agitar hasta disolver. Transferir 7 ml de esta solución a un viscosímetro apropiado y dejar equilibrar la solución a $25,0 \pm 0,1$ °C durante no menos de 5 minutos. Medir el tiempo de escurrimiento de esta solución entre las dos marcas del viscosímetro y calcular la viscosidad cinemática v_1 por la siguiente fórmula:

$$t_1 k_1$$

en la cual t_1 es el tiempo en segundos que tarda en escurrir el volumen del líquido y k_1 es la constante del viscosímetro (ver *Calibración de los viscosímetros de tipo capilar en 190. Determinación de la viscosidad*). Medir el tiempo de escurrimiento de una solución de hidróxido de cuprietilendiamina (SR) y agua (1:1) entre las dos marcas de un vis-

cosímetro apropiado y calcular la viscosidad cinemática v_2 por la siguiente fórmula:

$$t_2 k_2$$

en la cual t_2 es el tiempo en segundos que tarda en escurrir el volumen del líquido y k_2 es la constante del viscosímetro (ver *Calibración de los viscosímetros de tipo capilar en 190. Determinación de la viscosidad*). Determinar la viscosidad relativa η_{rel} en la porción de Celulosa Polvo en ensayo por la fórmula siguiente:

$$v_1/v_2$$

Determinar la viscosidad intrínseca $[\eta]_c$ por medio de la tabla correspondiente (ver *Tabla de viscosidad intrínseca en Tablas*) y calcular el grado de polimerización G_p por la fórmula siguiente:

$$\frac{95[\eta]_c}{P[(100-b)/100]}$$

en la cual P es el peso en g de la porción de Celulosa Polvo en ensayo y b es el valor obtenido en porcentaje en el ensayo *Pérdida por secado*: el grado de polimerización debe ser mayor de 440.

Determinación del pH <250>

Mezclar 10 g de Celulosa Polvo con 90 ml de agua y dejar reposar durante 1 hora con ocasional agitación. El pH del sobrenadante debe estar comprendido entre 5,0 y 7,5.

Pérdida por secado <680>

Secar a 105 °C durante 3 horas: no debe perder más de 6,5 % de su peso.

Sustancias solubles en agua

Mezclar 6,0 g de Celulosa Polvo con 90 ml de agua recientemente hervida y enfriada y dejar reposar durante 10 minutos agitando ocasionalmente. Filtrar al vacío, descartar los primeros 10 ml del filtrado y filtrar nuevamente, si es necesario, para obtener un líquido límpido. Transferir 15 ml del filtrado a una cápsula de evaporación previamente pesada. Evaporar a sequedad en un baño de agua y secar a 105 °C durante 1 hora. Enfriar en un desecador y pesar. La diferencia entre el peso del residuo y el peso obtenido con un blanco no debe ser mayor de 15,0 mg (1,5 %).

Sustancias solubles en éter

Transferir 10 g de Celulosa Polvo a una columna cromatográfica de 20 mm de diámetro y agregar 50 ml de éter libre de peróxido. Evaporar el eluido a sequedad en una cápsula de evaporación previamente pesada con la ayuda de corriente de aire y una campana de extracción. Luego de evaporado el éter, secar el residuo a 105 °C durante 30 minutos. Enfriar en un desecador y pesar: la diferencia entre

el peso del residuo y el peso obtenido con un blanco no debe ser mayor de 15,0 mg (0,15 %).

Determinación del residuo de ignición <270>

No más de 0,3 % calculado sobre la sustancia seca.

Impureza orgánicas volátiles <520>

Método II.

Límite de metales pesados <590>

Método II. No más de 0,001 %.

Control microbiológico de productos no obligatoriamente estériles <90>

El recuento de microorganismos aerobios viables no debe ser mayor que 10^3 bacterias ni 10^2 hongos por gramo. La sustancia en ensayo debe cumplir con el *Ensayo para Staphylococcus aureus* y *Pseudomonas aeruginosa* y con el *Ensayo para Salmonella spp.* y *Escherichia coli*.

ROTULADO

Indicar en el rótulo el grado de polimerización.

CELULOSA, ACETATO DE

Acetato de celulosa.

Diacetato de celulosa. 9035-69-2

Triacetato de celulosa. 9012-09-3

Definición - Acetato de Celulosa es celulosa parcial o completamente acetilada. Debe contener no menos de 29,0 por ciento y no más de 44,8 por ciento, en peso, de grupos acetilo (C_2H_3O), calculado sobre la sustancia seca. El contenido de grupos acetilo no debe ser menor de 90,0 por ciento y no mayor de 110,0 por ciento del indicado en el rótulo y debe cumplir con las siguientes especificaciones.

Caracteres generales - Polvo o gránulos de color blanco, blanco-amarillento o blanco-grisáceo. Higroscópico. Soluble en acetona, ácido fórmico y en una mezcla de partes iguales de cloruro de metileno y metanol; prácticamente insoluble en agua y alcohol.

Sustancia de referencia - Acetato de Celulosa SR-FA.

CONSERVACIÓN

En envases de cierre perfecto.

ENSAYOS

Identificación

Absorción infrarroja <460>. Secar una porción de Acetato de Celulosa y preparar una solución al 10 % en dioxano. Colocar 1 gota de la solución entre dos placas de cloruro de sodio y extenderla. Separar las placas, calentarlas a 105 °C durante 1 hora y colocar nuevamente una sobre otra: el espectro de absorción infrarroja debe presentar máximos sólo a las mismas longitudes de onda que el de una preparación similar de Acetato de Celulosa SR-FA, tratada de la misma manera.

Determinación del residuo de ignición <270>

No más de 0,1 %.

Límite de ácidos libres

Pesar exactamente alrededor de 5 g de Acetato de Celulosa y transferir a un erlenmeyer de 250 ml. Agregar 150 ml de agua libre de dióxido de carbono, tapar, agitar suavemente por rotación y dejar reposar durante 3 horas. Filtrar a través de papel y lavar el erlenmeyer y el filtro con agua, agregando los lavados al filtrado. Agregar fenolftaleína (SR) y titular con hidróxido de sodio 0,01 N (SV). Calcular el porcentaje de ácidos libres en la porción de Acetato de Celulosa en ensayo, por la fórmula siguiente:

$$0,06005V/P$$

en la cual V es el volumen en ml de hidróxido 0,01 N (SV) consumido y P es el peso en g de Acetato de Celulosa en ensayo, sobre la sustancia seca: no debe contener más de 0,1 % de ácido acético.

Límite de metales pesados <590>

Método II. No más de 0,001 %.

Pérdida por secado <680>

Secar a 105 °C durante 3 horas: no debe perder más de 5,0 % de su peso.

Control microbiológico de productos no obligatoriamente estériles <90>

No debe presentar más de 10^3 microorganismos aerobios viables totales por gramo, de los cuales no más de 10^2 son hongos por gramo, determinados mediante recuento en placa. Debe cumplir con el *Ensayo para Salmonella ssp. y Escherichia coli.*

Contenido de acetilo

Cuando en el rótulo se indique que acetato de celulosa contiene no más de 42,0 % de grupos acetilo, proceder del siguiente modo.

Pesar exactamente alrededor de 2 g de Acetato de Celulosa y transferir a un erlenmeyer de 500 ml. Agregar 100 ml de acetona y entre 5 a 10 ml de agua, tapar y agitar con un agitador magnético hasta disolución completa. Agregar 30 ml, exactamente medidos, de hidróxido de sodio 1,0 N (SV), agitando constantemente: se debe obtener un precipitado finamente dividido exento de grumos de celulosa regenerada. Tapar nuevamente el erlenmeyer y agitar con un agitador magnético durante 30 minutos. Agregar 100 ml de agua previamente calentada a 80 °C, lavando las paredes del erlenmeyer, agitar durante 2 minutos y dejar enfriar a temperatura ambiente. Titular el exceso de solución de hidróxido de sodio con ácido sulfúrico 1,0 N (SV), empleando fenolftaleína (SR) como indicador. Realizar una determinación con un blanco y hacer las correcciones necesarias. Calcular el porcentaje de acetilo en la porción de Acetato de Celulosa en ensayo, por la fórmula siguiente:

$$4,305(B - V)/P$$

en la cual B y V son los volúmenes en ml de ácido sulfúrico 1,0 N (SV) consumidos por el blanco y la muestra, respectivamente y P es el peso en g de Acetato de Celulosa en ensayo, sobre la sustancia seca.

Cuando en el rótulo se indique que acetato de celulosa contiene más de 42,0 % de grupos acetilo, proceder del siguiente modo.

Pesar exactamente alrededor de 2 g de Acetato de Celulosa, transferir a un erlenmeyer de 500 ml,

agregar 30,0 ml de dimetilsulfóxido y 100 ml de acetona y agitar durante 16 horas mediante un agitador magnético. Con la ayuda de una pipeta, agregar lentamente 30 ml de hidróxido de sodio 1 N (SV), con agitación constante. Tapar el erlenmeyer, agitar durante 6 minutos y dejar reposar sin agitar durante 60 minutos. Agitar nuevamente y agregar 100 ml de agua previamente calentada a 80 °C, lavando las paredes del erlenmeyer. Agitar durante 2 minutos y dejar enfriar a temperatura ambiente. Agregar 4 a 5 gotas de fenolftaleína (SR) y titular el exceso de hidróxido de sodio con ácido clorhídrico 0,5 N (SV). Agregar un exceso exactamente medido (aproximadamente 0,5 ml) de ácido clorhídrico 0,5 N (SV), agitar durante 5 minutos y dejar reposar durante 30 minutos. Titular con hidróxido de sodio 0,5 N (SV) hasta punto final rosado permanente, bajo agitación constante. Calcular el número neto de miliequivalentes de hidróxido de sodio consumido y corregir este valor con el promedio de dos blancos. Calcular el porcentaje de acetilo en la porción de Acetato de Celulosa en ensayo, por la fórmula siguiente:

$$4,305n/P$$

en la cual n es el valor corregido del número de miliequivalentes de hidróxido de sodio consumidos y P es el peso en g de Acetato de Celulosa en ensayo, sobre la sustancia seca.

ROTULADO

Indicar en el rótulo el contenido, en porcentaje, de grupos acetilo.

CELULOSA, ACETOFTALATO DE

9004-38-0

Definición - Acetofталato de Celulosa es el producto de la reacción de acetato de celulosa y anhídrido ftálico. Debe contener no menos de 21,5 por ciento ni más de 26,0 por ciento de grupos acetilo (C_2H_3O) y no menos de 30,0 por ciento ni más de 36,0 por ciento de grupos ftalil(o-carboxibenzoil) ($C_8H_5O_3$) calculados sobre la sustancia anhidra y libre de ácidos. Acetofталato de Celulosa debe cumplir con las siguientes especificaciones.

Caracteres generales - Polvo blanco o escamas incoloras, que fluye fácilmente. Higroscópico. Fácilmente soluble en acetona; soluble en dietilenglicol; prácticamente insoluble en agua, etanol y cloruro de metileno. Se disuelve en soluciones de álcalis diluidas.

CONSERVACIÓN

En envases de cierre perfecto.

ENSAYOS

Identificación

Absorción infrarroja <460>. Proceder según se indica en *Identificación por medio de espectros de referencia*.

Determinación de la viscosidad <190>

Pesar exactamente una porción de Acetofталato de Celulosa, equivalente a 15 g de Acetofталato de Celulosa anhidra y disolver en 85 g de una mezcla de acetona anhidra y agua (249:1, en peso): la viscosidad aparente, determinada a $25,0 \pm 0,2$ °C debe estar comprendida entre 45 y 90 centipoises.

Determinación de agua <120>

Titulación volumétrica directa. No más de 5,0 %, empleando una mezcla de alcohol absoluto y cloruro de metileno (3:2) como solvente, en lugar de metanol.

Determinación del residuo de ignición <270>

No más de 0,1 %, determinado a 600 ± 50 °C.

Límite de metales pesados <590>

Método II. No más de 0,001 %.

Impurezas orgánicas volátiles <520>

Método II.

Límite de ácidos libres

Pesar exactamente alrededor de 3,0 g de Acetofталato de Celulosa, transferir a un erlenmeyer con tapón de vidrio, agregar 100 ml de metanol diluido (1 en 2), tapar y agitar durante 2 horas.

Filtrar y lavar el erlenmeyer y el filtro con dos porciones de 10 ml de metanol diluido (1 en 2), agregando los lavados al filtrado. Titular con hidróxido de sodio 0,1 N (SV), empleando fenoltaleína (SR) como indicador. Realizar una determinación con un blanco empleando 120 ml de metanol al 50 % y hacer las correcciones necesarias (ver 780. *Volumetría*). Calcular el porcentaje de ácido libre en la porción de Acetofталato de Celulosa en ensayo, por la fórmula siguiente:

$$0,8306V/P$$

en la cual V es el volumen corregido, en ml de hidróxido de sodio 0,1 N consumido y P es el peso en g de Acetofталato de Celulosa en ensayo, sobre la sustancia anhidra: no debe contener más de 3,0 % como ácido ftálico.

Contenido de ftalilo

Pesar exactamente alrededor de 1 g de Acetofталato de Celulosa, transferir a un erlenmeyer y agregar 50 ml de una mezcla de alcohol y acetona (3:2). Agregar una gota de fenoltaleína (SR) y titular con hidróxido de sodio 0,1 N (SV). Realizar una determinación con un blanco y hacer las correcciones necesarias (ver 780. *Volumetría*). Calcular el porcentaje de ftalilo, sobre la sustancia libre de ácidos, en la porción de Acetofталato de Celulosa en ensayo, por la fórmula siguiente:

$$100[(1,491V/P) - 1,795B]/(100 - B)$$

en la cual V es el volumen corregido, en ml de hidróxido de sodio 0,1 N consumido, P es el peso en g de Acetofталato de Celulosa en ensayo, sobre la sustancia anhidra y B es el porcentaje de ácido determinado en *Límite de ácidos libres*.

Contenido de acetilo

Pesar exactamente alrededor de 100 mg de Acetofталato de Celulosa, transferir a un erlenmeyer con tapón de vidrio y agregar 25,0 ml de hidróxido de sodio 0,1 N (SV). Conectar el erlenmeyer a un refrigerante y calentar a reflujo durante 30 minutos. Enfriar, agregar 5 gotas de fenoltaleína (SR) y titular con ácido clorhídrico 0,1 N (SV). Realizar una determinación con un blanco y hacer las correcciones necesarias (ver 780. *Volumetría*).

Calcular el contenido de ácidos libres y combinados, como acetilo, en la porción de Acetofталato de Celulosa en ensayo, por la fórmula siguiente:

$$0,4305(V/P)$$

en la cual V es el volumen corregido, en ml de hidróxido de sodio 0,1 N consumido y P es el peso en g de Acetofталato de Celulosa en ensayo, sobre la sustancia anhidra.

Calcular el porcentaje de acetilo en la porción de Acetofalato de Celulosa libre de ácidos en ensayo, por la fórmula siguiente:

$$[100(A - 0,5182B)/(100 - B)] - 0,5772C$$

en la cual A es el contenido de ácidos libres y combinados, como acetilo, B es el porcentaje de ácido determinado en *Límite de ácidos libres* y C es el porcentaje de ftalilo determinado en *Contenido de ftalilo*.

CERA EMULSIONANTE

Definición - Cera Emulsionante es un sólido ceroso preparado a partir de *Alcohol Cetoestearílico* conteniendo un derivado polioxietilénico de un éster de ácido graso con sorbitán y debe cumplir con las siguientes especificaciones.

Caracteres generales - Sólido ceroso de color blanco amarillento. Fácilmente soluble en cloroformo y éter; soluble en alcohol; insoluble en agua.

CONSERVACIÓN

En envases bien cerrados.

ENSAYOS

Determinación del punto de fusión <260>

Debe estar comprendido entre 50 y 54 °C. Fundir lentamente mientras se mezcla una cantidad apropiada de Cera Emulsionante hasta que alcance una temperatura de 90 a 92 °C. Dejar enfriar a una temperatura entre 8 y 10 °C por encima del punto de fusión esperado. Enfriar el bulbo de un termómetro apropiado a 5 °C (ver 720. *Termómetros*), secar con un paño y sumergirlo en la sustancia en ensayo fundida hasta cubrirlo totalmente. Retirar el termómetro de inmediato y sostenerlo en posición vertical lejos del calor hasta que la superficie se opaque. Fijar el termómetro en forma segura en un tubo de ensayo de modo tal que el extremo inferior se encuentre a 15 mm del fondo del tubo. Colocar el tubo de ensayo en un baño de agua a una temperatura entre 10 y 15 °C y dejarlo a esa temperatura durante 30 minutos. Elevar la temperatura del baño a 30 °C a razón de 2 °C por minutos. Una vez alcanzado los 30 °C, incrementar 1 °C por minuto hasta que caiga la primera gota de Cera Emulsionante fundida desde el termómetro y registrar la temperatura. Realizar esta determinación dos veces más con una porción recién fundida de la sustancia en ensayo. Si la variación de las tres determinaciones es menor de 1 °C, realizar el promedio de las tres determinaciones; de lo contrario, realizar dos determinaciones más y tomar el promedio de las cinco.

Determinación del pH <250>

Entre 5,5 y 7,0. Preparar una dispersión de 3 g de Cera Emulsionante en 100 ml de agua calentando hasta 55 °C, mezclar y dejar enfriar hasta 25 °C.

Determinación del índice de hidroxilo <480>

Entre 178 y 192.

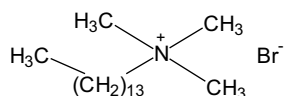
Determinación del índice de yodo <480>

No más de 3,5.

Determinación del índice de saponificación <480>

No más de 14.

CETRIMIDA



$C_{17}H_{38}BrN$

PM: 336,4

Definición - Cetrimida es Bromuro de Trimetil tetradecil amonio. Puede contener pequeñas cantidades de bromuro de dodecil trimetil amonio y bromuro de hexadecil trimetil amonio. Debe contener no menos de 96,0 por ciento y no más de 101,0 por ciento de $C_{17}H_{38}BrN$, calculado sobre la sustancia seca y debe cumplir con las siguientes especificaciones.

Caracteres generales - Polvo blanco o casi blanco y voluminoso. Fácilmente soluble en agua y alcohol, prácticamente insoluble en éter.

Sustancia de referencia - Cetrimida SR-FA.

CONSERVACIÓN

En envases bien cerrados.

ENSAYOS

Identificación

A - Disolver alrededor de 0,25 g de Cetrimida en alcohol y diluir a 25 ml con el mismo solvente. Registrar el espectro de absorción entre 260 y 280 nm: la absorbancia de la solución no debe ser mayor de 0,05.

B - Aplicar la siguiente técnica cromatográfica.

Fase estacionaria - Emplear una placa para cromatografía en capa delgada (ver 100. *Cromatografía*) recubierta con gel de sílice para cromatografía con indicador de fluorescencia, de 0,25 mm de espesor.

Fase móvil - Acetona, acetato de sodio al 27 % y metanol (20:35:45).

Solución estándar - Pesar exactamente alrededor de 100 mg de Cetrimida SR-FA, disolver en agua y diluir a 5 ml con el mismo solvente.

Solución muestra - Pesar exactamente alrededor de 100 mg de Cetrimida, disolver y diluir a 5 ml con agua.

Procedimiento - Aplicar por separado sobre la placa 1 μ l de la *Solución muestra* y 1 μ l de la *Solución estándar*. Dejar secar las aplicaciones y desarrollar los cromatogramas hasta que el frente del solvente haya recorrido aproximadamente tres cuartas partes de la longitud de la placa. Retirar la placa de la cámara, marcar el frente del solvente y secar con aire caliente. Dejar enfriar y revelar con vapores de yodo. La mancha principal en el cromatograma obtenido a partir de la *Solución muestra* se

debe corresponder en color, tamaño y valor de R_f con la de la *Solución estándar*.

C - Debe responder a los ensayos para *Bromuros* <410>.

Acidez o alcalinidad

Disolver 2,0 g de Cetrimida en agua libre de dióxido de carbono y diluir a 100 ml con el mismo solvente. A 50 ml de esta solución agregar 0,1 ml de púrpura de bromocresol (SR1): no se deben consumir más de 0,1 ml de ácido clorhídrico 0,1 N o hidróxido de sodio 0,1 N para virar el color del indicador.

Aminas y sales e aminas

Disolver 5,0 g de Cetrimida en 30 ml de una mezcla de ácido clorhídrico 1 N y metanol (1:99) y agregar 100 ml de alcohol isopropílico. Eliminar el dióxido de carbono con burbujeo de nitrógeno, agregar gradualmente 15 ml de hidróxido de tetrabutil amonio 0,1 M (SV) y registrar los valores de la curva de titulación potenciométrica (ver 780. *Volumetría*). Si la curva presenta dos puntos de inflexión, el volumen de hidróxido de tetrabutil amonio agregado entre los mismos no debe ser mayor de 2,0 ml.

Pérdida por secado <680>

Secar entre 100 y 105 °C durante dos horas: no debe perder más de 2,0 % de su peso.

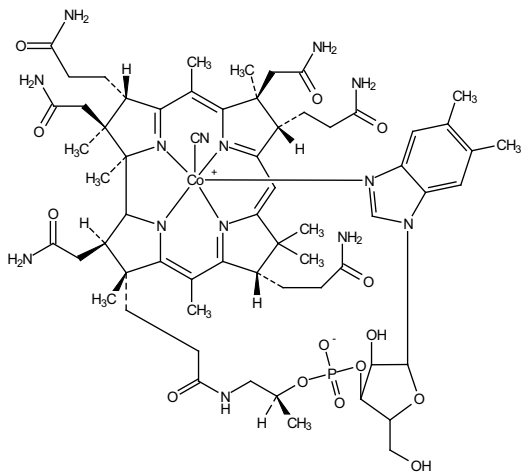
Determinación del residuo de ignición <270>

No más de 0,5 %.

VALORACIÓN

Pesar exactamente alrededor de 2,0 g de Cetrimida, disolver en agua y diluir a 100 ml con el mismo solvente. Transferir 25 ml de esta solución a una ampolla de decantación, agregar 25 ml de cloroformo, 10 ml de hidróxido de sodio 0,1 N y 10 ml de una solución de yoduro de potasio al 5 % recientemente preparada, agitar, dejar separar las fases y descartar la fase clorofórmica. Agitar la fase acuosa con tres porciones de 10 ml de cloroformo cada una y descartar la fase clorofórmica. Agregar 40 ml de ácido clorhídrico, dejar enfriar y titular con yodato de potasio 0,05 M hasta que la coloración parda oscura desaparezca. Agregar 2 ml de cloroformo y continuar a titulación, agitando vigorosamente, hasta que el color de la fase clorofórmica no cambie. Realizar una titulación con un blanco empleando una mezcla de 10 ml de una solución de yoduro de potasio al 5 % recientemente preparada, 20 ml de agua y 40 ml de ácido clorhídrico, y hacer las correcciones necesarias (ver 780. *Volumetría*). Cada ml de yodato de potasio 0,05 M equivale a 33,6 mg de $C_{17}H_{38}BrN$.

CIANOCOBALAMINA



$C_{63}H_{88}CoN_{14}O_{14}P$ PM: 1355,4 68-19-9

Sinonimia - Vitamina B₁₂.

Definición - Cianocobalamina debe contener no menos de 96,0 por ciento y no más de 100,5 por ciento de $C_{63}H_{88}CoN_{14}O_{14}P$, calculado sobre la sustancia seca y debe cumplir con las siguientes especificaciones.

Caracteres generales - Cristales de color rojo oscuro o polvo cristalino o amorfo de color rojo. La forma anhidra es muy higroscópica y expuesta al aire puede absorber hasta un 12 % de agua. Soluble en alcohol; moderadamente soluble en agua; insoluble en acetona, cloroformo y éter.

Sustancia de referencia - Cianocobalamina SR-FA.

CONSERVACIÓN

En envases inactivos de cierre perfecto.

ENSAYOS

Identificación

A - Examinar el espectro de absorción obtenido en *Valoración*. La *Solución muestra* debe presentar máximos a 278 ± 1 nm y 361 ± 1 nm y a 550 ± 2 nm. La relación A_{361}/A_{278} se debe encontrar entre 1,70 y 1,90 y la relación A_{361}/A_{550} debe estar comprendida entre 3,15 y 3,40.

B - Fundir aproximadamente 1 mg de Cianocobalamina con aproximadamente 50 mg de piro-sulfato de potasio en un crisol de porcelana. Enfriar, deshacer la masa con una varilla de vidrio, agregar 3 ml de agua y disolver por calentamiento a ebullición. Agregar 1 gota de fenoltaleína (SR) y una solución de hidróxido de sodio 1 en 10, gota a gota, hasta color rosado incipiente. Agregar 500 mg de

acetato de sodio, 0,5 ml de ácido acético 1 N y 0,5 ml de solución de sal nitroso R (1 en 500): debe aparecer inmediatamente un color rojo o rojo anaranjado. Agregar 0,5 ml de ácido clorhídrico y calentar a ebullición durante 1 minuto: el color rojo no debe desaparecer.

C - Disolver aproximadamente 5 mg de Cianocobalamina en 5 ml de agua en un balón de destilación de 50 ml conectado a un refrigerante corto. Agregar al balón 2,5 ml de ácido hipofosforoso, calentar a ebullición durante 10 minutos. Destilar 1 ml en un tubo de ensayo que contenga 1 ml de solución de hidróxido de sodio 1 en 50. Agregar 4 gotas de solución saturada de sulfato ferroso amónico en frío al destilado, agitar, agregar aproximadamente 30 mg de fluoruro de sodio y calentar el contenido a ebullición. Agregar de inmediato, gota a gota, ácido sulfúrico 5 N hasta que la solución se torne transparente, luego agregar 3 a 5 gotas más del ácido: debe desarrollar color azul o verde azulado.

Pérdida por secado <680>

Pesar exactamente alrededor de 25 mg de Cianocobalamina, secar al vacío 105 °C y a una presión de no más de 5 mm Hg durante 2 horas, enfriar y pesar: no debe perder más de 12,0 % de su peso.

Pseudo cianocobalamina

Disolver 1,0 mg de Cianocobalamina en 20 ml de agua dentro de una ampolla de decantación, agregar 5 ml de una mezcla de tetracloruro de carbono y cresol (50:50) y agitar durante aproximadamente 1 minuto. Dejar separar, transferir la fase inferior a una segunda ampolla de decantación, agregar 5 ml de ácido sulfúrico 5 N, agitar y dejar separar las fases, centrifugando si fuera necesario: la fase superior debe ser incolora o presentar una coloración no más intensa que una mezcla de 0,15 ml de permanganato de potasio 0,10 N y 250 ml de agua.

VALORACIÓN

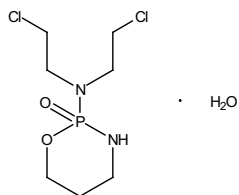
Preparación estándar - Disolver una cantidad exactamente pesada de Cianocobalamina SR-FA en agua y diluir cuantitativamente y en etapas con agua para obtener una solución de aproximadamente 30 µg por ml.

Preparación muestra - Pesar exactamente alrededor de 30 mg de Cianocobalamina, transferir, con la ayuda de agua, a un matraz aforado de 1 litro, completar a volumen con agua y mezclar.

Procedimiento - Determinar concomitantemente las absorbancias de ambas soluciones en celdas de 1 cm a la longitud de onda de máxima absorción, aproximadamente 361 nm, con un espectrofotómetro apropiado, empleando agua como blanco. Cal-

cular la cantidad en mg de $C_{63}H_{88}CoN_{14}O_{14}P$ en la
Cianocobalamina en ensayo.

CICLOFOSFAMIDA



$\text{C}_7\text{H}_{15}\text{Cl}_2\text{N}_2\text{O}_2\text{P} \cdot \text{H}_2\text{O}$ PM: 279,1 6055-19-2

Anhidra PM: 261,1 50-18-0

Definición - Ciclofosfamida es *N,N*-bis(2-cloroetil)tetrahidro-2*H*-1,3,2-oxazafosforin-2-amino-2-óxido, monohidrato. Debe contener no menos de 97,0 por ciento y no más de 103,0 por ciento de $\text{C}_7\text{H}_{15}\text{Cl}_2\text{N}_2\text{O}_2\text{P}$, calculado sobre la sustancia anhidra y debe cumplir con las siguientes especificaciones.

Caracteres generales - Polvo cristalino blanco. Se licua cuando pierde el agua de hidratación. Soluble en agua y alcohol.

Sustancia de referencia - Ciclofosfamida SR-FA. [NOTA: realizar la determinación de agua por *Titulación volumétrica directa* inmediatamente antes de su uso y emplear este valor para expresar la concentración como ciclofosfamida anhidra.]

CONSERVACIÓN

En envases de cierre perfecto, a una temperatura entre 2 y 30 °C.

Precaución - Manipular con cuidado la Ciclofosfamida ya que es un potente agente citotóxico.

ENSAYOS

Identificación

A - Absorción infrarroja <460>. *En fase sólida.*

B - Examinar los cromatogramas obtenidos en *Valoración*. El tiempo de retención, relativo al estándar interno, del pico principal en el cromatograma obtenido a partir de la *Preparación muestra* se debe corresponder con el obtenido con la *Preparación estándar*.

Determinación del pH <250>

Entre 3,9 y 7,1, determinado sobre una solución al 1 %. [NOTA: realizar la determinación 30 minutos luego de preparada la solución.]

Determinación de agua <120>

Titulación volumétrica directa. Entre 5,7 y 6,8 %.

Límite de metales pesados <590>

Disolver 1,0 g de Ciclofosfamida en 25 ml de agua y filtrar si fuera necesario: no más de 0,002 %.

VALORACIÓN

Sistema cromatográfico - Emplear un equipo para cromatografía de líquidos con un detector ultravioleta ajustado a 195 nm y una columna de 30 cm × 3,9 mm con fase estacionaria constituida por octadecilsilano químicamente unido a partículas porosas de sílice de 3 a 10 μm de diámetro. El caudal debe ser aproximadamente 1,5 ml por minuto.

Fase móvil - Agua y acetonitrilo (70:30). Filtrar y desgasificar. Hacer los ajustes necesarios (ver *Aptitud del sistema* en 100. *Cromatografía*).

Solución del estándar interno - Transferir 185 mg de *Etilparabeno* a un matraz aforado de 1 litro, disolver en 250 ml de alcohol, completar a volumen con agua y mezclar.

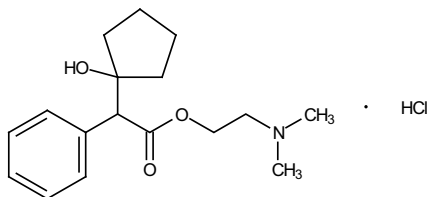
Preparación estándar - Pesar exactamente una cantidad de Ciclofosfamida SR-FA, equivalente a 25 mg de ciclofosfamida anhidra, transferir a un matraz aforado de 50 ml, agregar aproximadamente 25 ml de agua y agitar hasta disolver. Agregar 5,0 ml de *Solución del estándar interno*, completar a volumen con agua y mezclar. Esta solución contiene aproximadamente 0,5 mg de ciclofosfamida anhidra por ml.

Preparación muestra - Pesar exactamente una cantidad de Ciclofosfamida, equivalente a 200 mg de ciclofosfamida anhidra, transferir a un matraz aforado de 200 ml, agregar 50 ml de agua, agitar aproximadamente 5 minutos, completar a volumen con agua y mezclar. Transferir 25 ml de esta solución y 5 ml de *Solución del estándar interno* a un matraz aforado de 50 ml, completar a volumen con agua y mezclar.

Aptitud del sistema (ver 100. *Cromatografía*) - Cromatografiar la *Preparación estándar* y registrar las respuestas de los picos según se indica en *Procedimiento*: los tiempos de retención relativos deben ser aproximadamente 0,7 para ciclofosfamida y 1,0 para etilparabeno; la resolución *R* entre los picos de ciclofosfamida y etilparabeno no debe ser menor de 2; la desviación estándar relativa para inyecciones repetidas no debe ser mayor de 2 %.

Procedimiento - Inyectar por separado en el cromatógrafo volúmenes iguales (aproximadamente 25 μl) de la *Preparación estándar* y la *Preparación muestra*, registrar los cromatogramas y medir las respuestas de los picos principales. Calcular la cantidad de $\text{C}_7\text{H}_{15}\text{Cl}_2\text{N}_2\text{O}_2\text{P}$ en la porción de Ciclofosfamida en ensayo.

CICLOPENTOLATO, CLORHIDRATO DE



$C_{17}H_{25}NO_3 \cdot HCl$ PM: 327,9 5870-29-1

Definición - Clorhidrato de Ciclopentolato es Clorhidrato del ácido $\pm\alpha$ -(1-hidroxiciclopentil)benzoacético 2-(dimetilamino)etil éster. Debe contener no menos de 98,0 por ciento y no más de 102,0 por ciento de $C_{17}H_{25}NO_3 \cdot HCl$, calculado sobre la sustancia seca y debe cumplir con las siguientes especificaciones.

Caracteres generales - Polvo cristalino blanco. Sus soluciones son ácidas al tornasol. Funde aproximadamente a 138 °C. Muy soluble en agua; fácilmente soluble en alcohol; insoluble en éter.

Sustancia de referencia - Clorhidrato de Ciclopentolato SR-FA

CONSERVACIÓN

En envases de cierre perfecto, en un sitio frío.

ENSAYOS

Identificación

A - Absorción infrarroja <460>. *En fase sólida.*

B - Una solución 1 en 500 debe responder a los ensayos para *Cloruro* <410>.

Determinación del pH <250>

Entre 4,5 y 5,5, determinado sobre una solución 1 en 100.

Pérdida por secado <680>

Secar a 105 °C durante 4 horas: no debe perder más de 0,5 % de su peso.

Determinación del residuo de ignición <270>

No más de 0,05 %.

Pureza cromatográfica

Sistema cromatográfico, Solución reguladora de fosfato, Fase móvil y Aptitud del sistema - Proceder según se indica en *Valoración*.

Solución muestra - Emplear la *Preparación muestra* preparada según se indica en *Valoración*.

Procedimiento - Inyectar en el cromatógrafo aproximadamente 20 μ l de la *Solución muestra*, registrar el cromatograma durante un período no

menor a dos veces el tiempo de retención del ciclopentolato y medir las respuestas de todos los picos. Calcular el porcentaje de cada pico, con excepción del pico del solvente y el pico de ciclopentolato, en la porción de Clorhidrato de Ciclopentolato en ensayo, en relación a la suma de las respuestas de todos los picos, excluyendo el pico del solvente. No debe contener más de 1,0 % de cualquier impureza individual y no más de 2,0 % de impurezas totales.

VALORACIÓN

Sistema cromatográfico - Emplear un equipo para cromatografía de líquidos con un detector ultravioleta ajustado a 220 nm y una columna de 15 cm \times 4,6 mm con fase estacionaria constituida por hexilsilano químicamente unido a partículas totalmente porosas de sílice de 3 a 10 μ m de diámetro. El caudal debe ser aproximadamente 2,0 ml por minuto.

Solución reguladora - Disolver 660 mg de fosfato dibásico de amonio en 1 litro de agua. Ajustar a pH $3,0 \pm 0,1$ con ácido fosfórico y mezclar.

Fase móvil - Acetonitrilo y *Solución reguladora* (7:3). Filtrar y desgasificar. Hacer los ajustes necesarios (ver *Aptitud del sistema* en 100. *Cromatografía*).

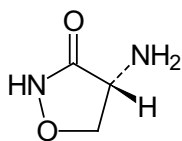
Preparación estándar - Disolver en agua una cantidad exactamente pesada de Clorhidrato de Ciclopentolato SR-FA, diluir cuantitativamente y en etapas con agua, si fuera necesario, y mezclar hasta obtener una solución de aproximadamente 0,1 mg por ml.

Preparación muestra - Pesar exactamente alrededor de 100 mg de Clorhidrato de Ciclopentolato, transferir a un matraz aforado de 100 ml, completar a volumen con agua y mezclar. Transferir 5,0 ml de esta solución a un matraz aforado de 50 ml, completar a volumen con agua y mezclar.

Aptitud del sistema (ver 100. *Cromatografía*) - Cromatografiar la *Preparación estándar* y registrar las respuestas de los picos según se indica en *Procedimiento*: la eficiencia de la columna no debe ser menor de 3.000 platos teóricos; el factor de asimetría no debe ser mayor de 2,0; la desviación estándar relativa para inyecciones repetidas no debe ser mayor de 2,0 %.

Procedimiento - Inyectar por separado en el cromatógrafo volúmenes iguales (aproximadamente 20 μ l) de la *Preparación estándar* y la *Preparación muestra*, registrar los cromatogramas y medir las respuestas de los picos principales. Calcular la cantidad en mg de $C_{17}H_{25}NO_3 \cdot HCl$ en la porción de Clorhidrato de Ciclopentolato en ensayo.

CICLOSERINA



$C_3H_6N_2O_2$ PM: 102,1 68-41-7

Definición - Cicloserina es D-4-amino-3-isoxazolidinona. Debe tener una potencia no menor de 900 μg de $C_3H_6N_2O_2$ por mg, calculado sobre la sustancia seca y debe cumplir con las siguientes especificaciones.

Caracteres generales - Polvo cristalino de color blanco a amarillo pálido. Higroscópico, se deteriora al absorber agua. Sus soluciones son dextróginas. Fácilmente soluble en agua; poco soluble en etanol.

Sustancia de referencia - Cicloserina SR-FA.

CONSERVACIÓN

En envases de cierre perfecto.

ENSAYOS

Identificación

Disolver alrededor de 1 mg de Cicloserina en 10 ml de hidróxido de sodio 0,1 N. A 1 ml de la solución resultante, agregar 3 ml de ácido acético 1 N y 1 ml de una mezcla, preparada una hora antes de su uso, de partes iguales de solución de nitroprusiato de sodio 1 en 25 en hidróxido de sodio 4 N: se debe desarrollar gradualmente un color azul.

Determinación de la rotación óptica <170>

Rotación específica: Entre $+108^\circ$ y $+114^\circ$.

Solución muestra: 50 mg por ml, en hidróxido de sodio 2 N.

Determinación del pH <250>

Entre 5,5 y 6,5; determinado sobre una solución 1 en 10.

Determinación del residuo de ignición <270>

No más de 0,5 %. El residuo carbonizado debe ser humedecido con 2 ml de ácido nítrico y 5 gotas de ácido sulfúrico.

Cristalinidad

Colocar partículas de Cicloserina en aceite mineral sobre un portaobjetos de vidrio. Examinar la mezcla empleando un microscopio óptico con luz polarizada: las partículas deben presentar birrefringencia y posiciones de extinción cuando se gira la platina del microscopio.

Productos de condensación

Su absorbancia a 285 nm (ver 470. *Espectrofotometría ultravioleta y visible*), determinada sobre una solución de Cicloserina de aproximadamente 0,40 mg por ml en hidróxido de sodio 0,1 N, no debe ser mayor de 0,80.

Pérdida por secado <680>

Secar aproximadamente 100 mg de Cicloserina en un recipiente con tapa capilar al vacío, a 60°C durante 3 horas: no debe perder más de 1,0 % de su peso.

VALORACIÓN

Sistema cromatográfico - Emplear un equipo para cromatografía de líquidos con un detector ultravioleta ajustado a 219 nm y una columna de 25 cm \times 4,6 mm con fase estacionaria constituida por octadecilsilano químicamente unidos a partículas de sílice porosa de 5 μm de diámetro. Mantener la columna aproximadamente a 30°C . El caudal debe ser aproximadamente 1,0 ml por minuto.

Fase móvil - Disolver 0,5 g de 1-decano sulfonato de sodio en 800 ml de agua, agregar 50 ml de acetonitrilo, 5 ml de ácido acético glacial y mezclar. Ajustar a pH 4,4 con hidróxido de sodio 1 N. Filtrar y desgasificar. Hacer los ajustes necesarios (ver *Aptitud del sistema en 100. Cromatografía*).

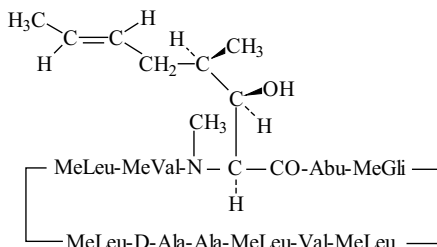
Preparación estándar - Disolver cuantitativamente una cantidad exactamente pesada de Cicloserina SR-FA en solución reguladora de fosfato pH 6,8 (ver *Soluciones reguladoras en Reactivos y Soluciones*) para obtener una solución de aproximadamente 0,4 mg por ml.

Preparación muestra - Pesar exactamente alrededor de 20 mg de Cicloserina, transferir a un matraz aforado de 50 ml, disolver en solución reguladora de fosfato pH 6,8 (ver *Soluciones reguladoras en Reactivos y Soluciones*), completar a volumen con la misma solución reguladora y mezclar.

Aptitud del sistema (ver 100. *Cromatografía*) - Cromatografiar la *Preparación estándar* y registrar las respuestas de los picos según se indica en *Procedimiento*: el factor de asimetría no debe ser mayor de 1,8; la desviación estándar relativa para inyecciones repetidas no debe ser mayor de 2,0 %.

Procedimiento - Inyectar por separado en el cromatógrafo volúmenes iguales (aproximadamente 10 μl) de la *Preparación estándar* y la *Preparación muestra*, registrar los cromatogramas y medir las respuestas de los picos principales. Calcular la cantidad en μg de $C_3H_6N_2O_2$ en cada mg de Cicloserina en ensayo.

CICLOSPORINA



$C_{62}H_{111}N_{11}O_{12}$ PM: 1.202,6 59865-13-3

Sinonimia - Ciclosporina A.

Definición - Ciclosporina es $[R-[R^*,R^*-(E)]]$ - (L) -alanil- D -alanil- N -metil- L -leucil- N -metil- L -leucil- L -valil-3-hidroxi- N ,4-dimetil- L -2-amino-6-octenoil- L - α -aminobutiril- N -metilglicil- N -metil- L -leucil- L -valil- N -metil- L -leucil)cíclica. Debe contener no menos de 98,5 por ciento y no más de 101,5 por ciento de $C_{62}H_{111}N_{11}O_{12}$ (Ciclosporina A), calculado sobre la sustancia seca y debe cumplir con las siguientes especificaciones.

Caracteres generales - Polvo blanco o casi blanco. Soluble en acetona, alcohol, metanol y cloruro de metileno; poco soluble en hidrocarburos saturados; prácticamente insoluble en agua.

Sustancias de referencia - Ciclosporina SR-FA. Ciclosporina para aptitud del sistema SR-FA: mezcla 100:1 de Ciclosporina y Ciclosporina U.

CONSERVACIÓN

En envases inactivos de cierre perfecto.

ENSAYOS

Identificación

A - Absorción infrarroja <460>. *En fase sólida.*

B - Examinar los cromatogramas obtenidos en *Valoración*. El tiempo de retención del pico principal en el cromatograma obtenido a partir de la *Preparación muestra* se debe corresponder con el obtenido en la *Preparación estándar*.

Determinación de la rotación óptica <170>

Rotación específica: entre -185° y -193° ; determinado sobre la sustancia seca.

Solución muestra: 5 mg por ml.

Sustancias relacionadas

Empleando los cromatogramas obtenidos en *Valoración*, calcular el porcentaje de cada impureza individual en la porción de Ciclosporina en ensayo, relacionando la respuesta del pico de cada impureza individual en la *Preparación muestra* con la res-

puesta del pico correspondiente a ciclosporina en la *Preparación estándar B*. No debe contener más de 0,7 % de cualquier impureza individual y la suma de todas las impurezas no debe ser mayor de 1,5 %. Ignorar cualquier pico con una respuesta menor de 0,05 %.

Límite de metales pesados <590>

Método II. No más de 0,002 %.

Pérdida por secado <680>

Secar a $60^\circ C$, 100 mg de Ciclosporina, exactamente pesados, en un recipiente con tapa provista de un capilar, al vacío, a una presión no mayor a 5 mm Hg, durante 3 horas: no debe perder más de 2,0 % de su peso.

VALORACIÓN

Sistema cromatográfico - Emplear un equipo para cromatografía de líquidos con un detector ultravioleta ajustado a 210 nm, un tubo capilar de acero inoxidable de 1,0 m \times 0,25 mm conectado entre el inyector y una columna de 25 cm \times 4,0 mm con fase estacionaria constituida por octadecilsilano químicamente unido a partículas porosas de sílice de 3 a 5 μm de diámetro. Mantener el tubo y la columna a $80^\circ C$. El caudal debe ser aproximadamente 1,2 ml por minuto.

Fase móvil - Agua, acetonitrilo, *ter*-butil metil éter y ácido fosfórico (520:430:50:1). Filtrar y desgasificar. Hacer los ajustes necesarios (ver *Aptitud del sistema* en 100. *Cromatografía*).

Diluyente - Acetonitrilo y agua (1:1).

Preparación estándar A - Disolver una cantidad exactamente pesada de Ciclosporina SR-FA en *Diluyente* para obtener una solución de aproximadamente 1,25 mg por ml.

Preparación estándar B - Transferir 2,0 ml de la *Preparación estándar A* a un matraz aforado de 250 ml y completar a volumen con *Diluyente*. Esta solución contiene aproximadamente 0,01 mg de Ciclosporina SR-FA por ml.

Preparación muestra - Pesar exactamente alrededor de 25 mg de Ciclosporina, transferir a un matraz aforado de 20 ml, disolver y completar a volumen con *Diluyente*.

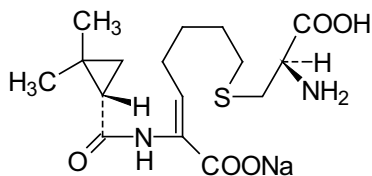
Solución de resolución - Preparar una solución de Ciclosporina para aptitud del sistema SR-FA en *Diluyente* de aproximadamente 1,25 mg por ml.

Aptitud del sistema (ver 100. *Cromatografía*) - Cromatografiar la *Solución de aptitud del sistema* y registrar las respuestas de los picos según se indica en *Procedimiento*: el pico correspondiente a ciclosporina U y el pico correspondiente a ciclosporina se deben resolver por completo. Cromatografiar la *Preparación estándar A* y registrar las respuestas de los picos según se indica en *Procedimiento*: la des-

viación estándar relativa para inyecciones repetidas no debe ser mayor de 1,0 %. Cromatografiar la *Preparación estándar B* y registrar las respuestas de los picos según se indica en *Procedimiento*: la desviación estándar relativa para inyecciones repetidas no debe ser mayor de 10,0 %.

Procedimiento - Inyectar por separado en el cromatógrafo volúmenes iguales (aproximadamente 20 μ l) de las *Preparaciones estándar A* y *B* y la *Preparación muestra*, registrar los cromatogramas y medir las respuestas de los picos principales. Calcular el porcentaje de $C_{62}H_{111}N_{11}O_{12}$ (Ciclosporina A) en la porción de Ciclosporina en ensayo, relacionando las respuestas de los picos de ciclosporina obtenidos en la *Preparación muestra* y la *Preparación estándar A*, respectivamente.

CILASTATINA SÓDICA



$C_{16}H_{25}N_2NaO_5S$ PM: 380,4 81129-83-1

Definición - Cilastatina Sódica es (Z)-7-[[*(R)*-2-Amino-2-carboxietil]tia]-2-[(*S*)-2,2-dimetilciclopropanocarboxamido]-2-heptenoato de sodio. Debe contener no menos de 98,0 por ciento y no más de 101,5 por ciento de $C_{16}H_{25}N_2NaO_5S$, calculado sobre la sustancia. Cilastatina Sódica debe cumplir con las siguientes especificaciones.

Caracteres generales - Polvo blanco a amarillo claro. Higroscópico. Soluble en agua y metanol.

Sustancia de referencia - Cilastatina de Amonio SR-FA.

CONSERVACIÓN

En envases de cierre perfecto, en un sitio frío.

ENSAYOS

Identificación

A - Absorción infrarroja <460>. En *fase sólida*.

B - Examinar los cromatogramas obtenidos en *Pureza cromatográfica*. El tiempo de retención del pico de cilastatina en el cromatograma obtenido a partir de la *Solución muestra*, se debe corresponder con el obtenido con una solución de Cilastatina de Amonio SR-FA preparada del mismo modo.

C - Someter a ignición una porción de Cilastatina Sódica, en un alambre de platino, sobre una llama no luminosa: debe impartir una intensa coloración amarilla a la llama.

Determinación de la rotación óptica <170>

Rotación específica: Entre +41,5° y +44,5°; determinada sobre la sustancia.

Solución muestra: 10 mg por ml, en metanol: ácido clorhídrico (120:1).

Determinación del pH <250>

Entre 6,5 y 7,5; determinado sobre una solución 1 en 100.

Determinación de agua <120>

Titulación volumétrica directa. No más de 2,0 %.

Límite de solventes

Sistema cromatográfico - Emplear un equipo para cromatografía de gases con un detector de

ionización a la llama y una columna de 30 m × 0,53 mm con fase estacionaria constituida por una película líquida de 1,0 μm de espesor de compuesto de polietilenglicol de alto peso molecular (aproximadamente 15.000) con un ligando di-epóxido. Mantener la columna a 50 °C durante 2,5 minutos, luego incrementar la temperatura a razón de 8 °C por minuto hasta alcanzar los 70 °C y mantener a esta temperatura durante 30 segundos. Mantener el inyector y el detector a 160 y 250 °C, respectivamente. Emplear helio como gas transportador con un caudal de aproximadamente 9 ml por minuto.

Solución del estándar interno - Transferir 0,5 ml de alcohol *n*-propílico a un matraz aforado de 1 litro, completar a volumen con agua y mezclar.

Solución estándar - Transferir 2,0 ml de acetona, 0,50 ml de metanol y 0,50 ml de óxido de mesitilo a un matraz aforado de 1 litro, completar a volumen con agua y mezclar. Transferir 2,0 ml de esta solución y 2,0 ml de *Solución del estándar interno* a un matraz aforado de 10 ml, completar a volumen con agua y mezclar. Esta solución contiene aproximadamente 316 μg de acetona, 79 μg de metanol y 86 μg de óxido de mesitilo por ml.

Solución muestra - Pesar exactamente alrededor de 200 mg de Cilastatina Sódica y transferir a un matraz aforado de 10 ml. Agregar 2,0 ml de *Solución del estándar interno* y aproximadamente 5 ml de agua. Disolver mediante agitación, completar a volumen con agua y mezclar.

Aptitud del sistema (ver 100. *Cromatografía*) - Cromatografiar la *Solución estándar* y registrar las respuestas de los picos según se indica en *Procedimiento*: los tiempos de retención relativos deben ser aproximadamente 0,26 para acetona, 0,35 para metanol, 0,67 para alcohol *n*-propílico y 1,0 para óxido de mesitilo; la desviación estándar relativa para inyecciones repetidas, determinada a partir de la relación de respuestas de cada pico respecto al de alcohol *n*-propílico, no debe ser mayor de 5,0 %.

Procedimiento - Inyectar por separado en el cromatógrafo volúmenes iguales (aproximadamente 1 μl) de la *Solución estándar* y la *Solución muestra*, empleando la técnica de lavado con solvente (agua), registrar los cromatogramas y medir las respuestas de los picos correspondientes a acetona, metanol, alcohol *n*-propílico y óxido de mesitilo. Calcular la cantidad en porcentaje de cada uno de estos solventes en la porción de Cilastatina Sódica en ensayo, relacionando las respuestas de los picos de cada analito con la del estándar interno, obtenidos a partir de la *Solución muestra* y la *Solución estándar*. No debe contener más de 1,0 % de acetona, no más de 0,5 % de metanol y no más de 0,4 % de óxido de mesitilo.

Pureza cromatográfica

Sistema cromatográfico - Emplear un equipo para cromatografía de líquidos con un detector ultravioleta ajustado a 210 nm y una columna de 25 cm × 4,5 mm con fase estacionaria constituida por octadecilsilano químicamente unido a partículas porosas de sílice de 3 a 10 µm de diámetro. Mantener la columna aproximadamente a 50 °C. El caudal debe ser aproximadamente 2,0 ml por minuto. Programar el cromatógrafo del siguiente modo:

Tiempo (minutos)	Solución A (%)	Solución B (%)	Etapas
0-30	15→100	85→0	Gradiente lineal

Solución A - Ácido fosfórico diluido (1 en 1.000) y acetonitrilo (70:30). Filtrar y desgasificar.

Solución B - Ácido fosfórico diluido (1 en 1.000). Filtrar y desgasificar.

Fase móvil - Emplear mezclas variables de **Solución A** y **Solución B** según se indica en **Sistema cromatográfico**. Hacer los ajustes necesarios (ver **Aptitud del sistema en 100. Cromatografía**).

Solución muestra - Preparar una solución de Cilastatina Sódica en agua que contenga aproximadamente 1,6 mg por ml.

Aptitud del sistema (ver 100. **Cromatografía**) - Cromatografiar la **Solución muestra** y registrar las respuestas de los picos según se indica en **Procedimiento**: el factor de capacidad k' no debe ser menor de 10; la eficiencia de la columna no debe ser menor de 3.000 platos teóricos; el factor de asimetría no debe ser mayor de 4,5.

Procedimiento - Inyectar por separado en el cromatógrafo volúmenes iguales (aproximadamente 20 µl) de la **Solución muestra** y agua (como blanco de solvente) registrar los cromatogramas y medir las respuestas de todos los picos.

Calcular la pureza cromatográfica, en porcentaje, en la porción de Cilastatina Sódica en ensayo, por la fórmula siguiente:

$$100r_M/(r_T - r_B - r_A)$$

en la cual r_M es la respuesta del pico de cilastatina obtenido a partir de la **Solución muestra**, r_T es la suma de las respuestas de todos los picos obtenidos con la **Solución muestra**, r_B es la suma de las respuestas de todos los picos obtenidos con el blanco y r_A es la respuesta del pico correspondiente a sustancias no retenidas, que pudieran estar presentes (como por ejemplo acetona) y aparecer en el frente de solvente del cromatograma obtenido a partir de la **Solución muestra**. El porcentaje de pureza cromatográfica no debe ser menor de 98,5 %.

Calcular el porcentaje de cada impureza en la porción de Cilastatina Sódica en ensayo, por la fórmula siguiente:

$$100r_i/(r_T - r_B - r_A)$$

en la cual r_i es la respuesta del pico de cada impureza individual obtenida a partir de la **Solución muestra** y los términos restantes son los definidos anteriormente. No debe contener más de 0,5 % de cualquier impureza individual.

Límite de metales pesados <590>

Método II. No más de 0,002 %.

Ensayo de endotoxinas bacterianas <330>

Cuando en el rótulo se indique que Cilastatina Sódica es estéril, no debe contener más de 0,17 Unidades de Endotoxina por mg de Cilastatina.

Ensayos de esterilidad <370>

Cuando en el rótulo se indique que Cilastatina Sódica es estéril, debe cumplir con los requisitos cuando se ensaya según se indica en **Método de filtración por membrana**; empleando 6 g de Cilastatina Sódica en 200 ml de **Solución A**.

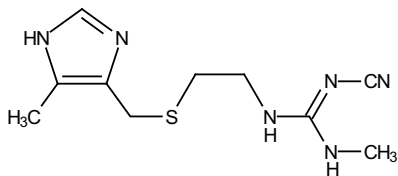
VALORACIÓN

Pesar exactamente alrededor de 300 mg de Cilastatina Sódica, transferir a un erlenmeyer, agregar 30 ml de metanol y 5 ml de agua. Agregar ácido clorhídrico 0,1 N hasta pH de aproximadamente 3. Titular con hidróxido de sodio 0,1 N (SV) hasta el tercer punto de inflexión. Calcular la diferencia del volumen empleado, en ml, entre el primer y el tercer punto de inflexión. Cada ml de hidróxido de sodio 0,1 N equivale a 19,02 mg de $C_{16}H_{25}N_2NaO_5S$.

ROTULADO

Cuando Cilastatina Sódica esté destinada a preparaciones de administración parenteral, indicar en el rótulo que es estéril.

CIMETIDINA



C₁₀H₁₆N₆S PM: 252,3 51481-61-9

Definición - Cimetidina es *N*-Ciano-*N'*-metil-*N''*-[2-[[[(5-metil-1*H*-imidazol-4-il)metil]tio]etil]-guanidina. Debe contener no menos de 98,0 por ciento y no más de 102,0 por ciento de C₁₀H₁₆N₆S, calculado sobre la sustancia seca y debe cumplir con las siguientes especificaciones.

Caracteres generales - Polvo cristalino blanco o casi blanco. Fácilmente soluble en metanol; soluble en alcohol y polietilenglicol 400; moderadamente soluble en alcohol isopropílico; poco soluble en agua y cloroformo; prácticamente insoluble en éter. Presenta polimorfismo.

Sustancia de referencia - Cimetidina SR-FA.

CONSERVACIÓN

En envases inactivos de cierre perfecto.

ENSAYOS

Identificación

A - Absorción infrarroja <460>. *En fase sólida*. [NOTA: secar previamente la muestra y la *Sustancia de referencia*.]

B - Absorción ultravioleta <470>

El espectro de absorción ultravioleta de una solución 1 en 80.000 en ácido sulfúrico 0,1 N debe presentar máximos y mínimos a las mismas longitudes de onda que una solución similar de Cimetidina SR-FA.

Determinación del punto de fusión <260>

Entre 139 y 144 °C.

Pérdida por secado <680>

Secar a 110 °C durante 2 horas: no debe perder más de 1,0 % de su peso.

Determinación del residuo de ignición <270>

No más de 0,2 %.

Límite de metales pesados <590>

Método II. No más de 0,002 %.

Pureza cromatográfica

Sistema cromatográfico - Emplear un equipo para cromatografía de líquidos con un detector ultravioleta ajustado a 220 nm y una columna de

25 cm × 4,6 mm con fase estacionaria constituida por octadecilsilano químicamente unido a partículas porosas de sílice de 3 a 10 μm de diámetro. El caudal debe ser aproximadamente 2,0 ml por minuto.

Fase móvil - Disolver 940 mg de 1-hexanosulfonato de sodio en una mezcla preparada con 240 ml de metanol, 0,3 ml de ácido fosfórico (85%) y agua suficiente para obtener 1 litro. Filtrar. Hacer los ajustes necesarios (ver *Aptitud del sistema* en 100. *Cromatografía*).

Solución estándar - Preparar una solución de Cimetidina SR-FA en *Fase móvil* con una concentración de aproximadamente 0,80 μg por ml.

Solución muestra - Pesar exactamente alrededor de 100 mg de Cimetidina y transferir a un matraz aforado de 250 ml. Disolver en aproximadamente 50 ml de *Fase móvil*, completar a volumen con *Fase móvil* y mezclar. Sonicar durante 15 minutos y mezclar.

Aptitud del sistema (ver 100. *Cromatografía*) - Cromatografiar la *Solución estándar* y registrar la respuesta de los picos según se indica en *Procedimiento*: el factor de capacidad *k'* no debe ser menor de 3,0; la eficiencia de la columna no debe ser menor de 2.000 platos teóricos; la desviación estándar relativa para inyecciones repetidas no debe ser mayor de 2,0 %.

Procedimiento - Inyectar por separado en el cromatógrafo volúmenes iguales (aproximadamente 50 μl) de la *Solución estándar* y la *Solución muestra*, registrar los cromatogramas y medir las respuestas de los picos. La suma de las respuestas de todos los picos, con excepción del pico principal, en el cromatograma obtenido a partir de la *Solución muestra* no debe ser mayor de cinco veces la respuesta del pico principal obtenida con la *Solución estándar* y ninguna respuesta individual debe ser mayor que la respuesta principal obtenida con la *Solución estándar*.

Impurezas orgánicas volátiles <520>

Método II.

VALORACIÓN

Sistema cromatográfico - Emplear un equipo para cromatografía de líquidos con un detector ultravioleta ajustado a 220 nm y una columna de 30 cm × 3,9 mm con fase estacionaria constituida por octadecilsilano químicamente unido a partículas porosas de sílice de 3 a 10 μm de diámetro. El caudal debe ser aproximadamente 2,0 ml por minuto.

Fase móvil - Transferir 200 ml de metanol y 0,3 ml de ácido fosfórico a un matraz aforado de 1 litro, completar a volumen con agua, mezclar.

Filtrar y desgasificar. Hacer los ajustes necesarios (ver *Aptitud del sistema* en 100. *Cromatografía*).

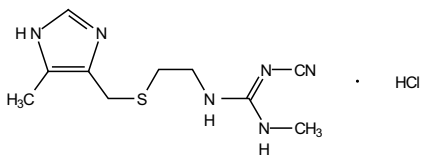
Preparación estándar - Disolver una cantidad exactamente pesada de Cimetidina SR-FA en 1 parte de metanol y diluir la solución metanólica cuantitativamente con 4 partes de agua a volumen para obtener una solución de aproximadamente 0,4 mg por ml. Transferir 5,0 ml de esta solución a un matraz aforado de 200 ml, completar a volumen con *Fase móvil* y mezclar para obtener una solución de aproximadamente 10 µg por ml.

Preparación muestra - Pesar exactamente alrededor de 100 mg de Cimetidina y transferir a un matraz aforado de 250 ml. Disolver en 50 ml de metanol, completar a volumen con agua y mezclar. Transferir 5,0 ml de esta solución a un matraz aforado de 200 ml, completar a volumen con *Fase móvil* y mezclar.

Aptitud del sistema (ver 100. *Cromatografía*) - Cromatografiar la *Preparación estándar* y registrar las respuestas de los picos según se indica en *Procedimiento*: el factor de capacidad k' no debe ser menor de 0,6; la eficiencia de la columna no debe ser menor de 1.000 platos teóricos; la desviación estándar relativa para inyecciones repetidas no debe ser mayor de 2,0 %.

Procedimiento - Inyectar por separado en el cromatógrafo volúmenes iguales (aproximadamente 50 µl) de la *Preparación estándar* y la *Preparación muestra*, registrar los cromatogramas y medir las respuestas de los picos principales. Calcular la cantidad en mg de $C_{10}H_{16}N_6S$ en la porción de Cimetidina en ensayo.

CIMETIDINA, CLORHIDRATO DE



$C_{10}H_{16}N_6S \cdot HCl$ PM: 288,8 70059-30-2

Definición - Clorhidrato de Cimetidina es Clorhidrato de *N*-ciano-*N'*-metil-*N''*-[2-[[5-metil-1*H*-imidazol-4-il)metil]tio]etil]guanidina. Debe contener no menos de 98,0 por ciento y no más de 102,0 por ciento de $C_{10}H_{16}N_6S \cdot HCl$, calculado sobre la sustancia seca y debe cumplir con las siguientes especificaciones.

Caracteres generales - Polvo cristalino blanco. Fácilmente soluble en agua; soluble en alcohol; muy poco soluble en cloroformo; prácticamente insoluble en éter.

Sustancia de referencia - Clorhidrato de Cimetidina SR-FA.

CONSERVACIÓN

En envases inactínicos de cierre perfecto.

ENSAYOS

Identificación

A - Absorción infrarroja <460>. *En fase sólida.*

B - Absorción ultravioleta <470>

Solvente: ácido sulfúrico 0,1 N.

Concentración: 14 µg por ml.

Pérdida por secado <680>

Secar a 105 °C durante 2 horas: no debe perder más de 0,5 % de su peso.

Determinación del residuo de ignición <270>

No más de 0,2 %.

Límite de metales pesados <590>

Método II. No más de 0,002 %.

Pureza cromatográfica

Sistema cromatográfico y Fase móvil - Proceder según se indica en *Pureza cromatográfica* en *Cimetidina*.

Solución muestra - Pesar exactamente alrededor de 100 mg de Clorhidrato de Cimetidina, transferir a un matraz aforado de 250 ml, disolver con *Fase móvil*, completar a volumen con el mismo solvente y mezclar.

Solución muestra diluida - Transferir 1,0 ml de *Solución muestra* a un matraz aforado de 500 ml, completar a volumen con *Fase móvil* y mezclar.

Solución de resolución - Disolver aproximadamente 50 mg de Clorhidrato de Cimetidina en 10 ml de ácido clorhídrico 1 N y calentar en un baño de vapor durante aproximadamente 10 minutos (o llevar a ebullición sobre una placa calefactora durante aproximadamente 2 minutos) y dejar enfriar. Diluir un volumen apropiado de esta solución con *Fase móvil* para obtener una solución de aproximadamente 2 µg por ml. [NOTA: emplear esta solución dentro de las 24 horas de su preparación. Puede ser necesario ajustar las condiciones de calentamiento para lograr una respuesta satisfactoria de los picos del análogo amida, tal que permita la medición de la resolución entre los picos de cimetidina y el análogo amida].

Aptitud del sistema (ver 100. *Cromatografía*) - Cromatografiar la *Solución de resolución* y registrar las respuestas de los picos según se indica en *Procedimiento*: la resolución *R* entre los picos de cimetidina y del análogo amida no debe ser menor de 4,0. Cromatografiar la *Solución muestra diluida* y registrar las respuestas de los picos según se indica en *Procedimiento*: el factor de capacidad *k'* no debe ser menor de 3,0; la eficiencia de la columna no debe ser menor de 2.000 platos teóricos; la desviación estándar relativa para inyecciones repetidas no debe ser mayor de 7,0 %.

Procedimiento - Inyectar por separado en el cromatógrafo volúmenes iguales (aproximadamente 50 µl) de *Solución muestra* y la *Solución muestra diluida*, registrar los cromatogramas y medir las respuestas de todos los picos. Calcular el porcentaje de cada impureza en la porción de Clorhidrato de Cimetidina en ensayo, relacionando la respuesta del pico de cada impureza individual en el cromatograma obtenido a partir de la *Solución muestra* con la respuesta del pico de cimetidina obtenido con la *Solución muestra diluida*. No debe contener más de 0,2 % de ninguna impureza individual y la suma de todas las impurezas no debe ser mayor de 1,0 %.

VALORACIÓN

Sistema cromatográfico y Fase móvil - Proceder según se indica en *Valoración* en *Cimetidina*.

Preparación estándar - Disolver una cantidad exactamente pesada de Clorhidrato de Cimetidina SR-FA en una mezcla de agua y metanol (80:20) para obtener una solución de aproximadamente 0,5 mg por ml. Transferir 5,0 ml de esta solución a un matraz aforado de 200 ml, completar a volumen con *Fase móvil* y mezclar.

Preparación muestra - Pesar exactamente alrededor de 115 mg de Clorhidrato de Cimetidina,

transferir a un matraz aforado de 250 ml, disolver en aproximadamente 50 ml de agua, agregar 50 ml de metanol y completar a volumen con agua. Transferir 5,0 ml de esta solución a un matraz aforado de 200 ml, completar a volumen con *Fase móvil* y mezclar.

Aptitud del sistema (ver 100. *Cromatografía*) - Cromatografiar la *Preparación estándar* y registrar las respuestas de los picos según se indica en *Procedimiento*: el factor de capacidad k' no debe ser menor de 0,6; la eficiencia de la columna no debe ser menor de 1.000 platos teóricos; la desviación estándar relativa para inyecciones repetidas no debe ser mayor de 2,0 %.

Procedimiento - Inyectar por separado en el cromatógrafo volúmenes iguales (aproximadamente 50 μ l) de la *Preparación estándar* y la *Preparación muestra*, registrar los cromatogramas y medir las respuestas de los picos principales. Calcular la cantidad en mg de $C_{10}H_{16}N_6S \cdot HCl$ en la porción de Clorhidrato de Cimetidina en ensayo.

CINC, ÓXIDO DE

ZnO PM: 81,4 1314-13-2

Definición - Óxido de Cinc debe contener no menos de 99,0 por ciento y no más de 100,5 por ciento de ZnO, calculado sobre la sustancia recientemente sometida a ignición, y debe cumplir con las siguientes especificaciones.

Caracteres generales - Polvo blanco o blanco amarillento, muy fino, amorfo. Inodoro. Absorbe gradualmente dióxido de carbono del aire. Soluble en ácidos diluidos; insoluble en agua y alcohol.

CONSERVACIÓN

En envases bien cerrados.

ENSAYOS

Identificación

A - Debe presentar color amarillo al calentar que desaparece al enfriar.

B - Disolver una porción de Óxido de Cinc en ácido clorhídrico 3 N y agregar un ligero exceso de ácido. Esta solución debe responder a los ensayos para *Cinc* <410>.

Alcalinidad

A 1,0 g de Óxido de Cinc agregar 10 ml de agua caliente y mezclar. Agregar 2 gotas de fenolftaleína (SR) y filtrar: si desarrolla color rojo, no debe consumir más de 0,30 ml de ácido clorhídrico 0,10 N para decolorar la solución.

Pérdida por calcinación <670>

Pesar exactamente alrededor de 2 g de Óxido de Cinc y someter a ignición a 500 °C hasta peso constante: no debe perder más de 1,0 % de su peso.

Límite de arsénico <540>

Método I. No más de 6 ppm.

Carbonato y color de la solución

A 2,0 g de Óxido de Cinc agregar 10 ml de agua y mezclar. Agregar 30 ml de ácido sulfúrico 2 N y calentar en un baño de vapor con agitación constante: la solución no debe presentar efervescencia y debe ser transparente e incolora.

Plomo

A 2 g de Óxido de Cinc agregar 20 ml de agua, agitar, agregar 5 ml de ácido acético glacial y calentar en un baño de vapor hasta obtener una solución. Agregar 5 gotas de cromato de potasio (SR): no debe producir turbidez ni precipitado.

Hierro y otros metales pesados

Enfriar la solución obtenida en *Carbonato y color de la solución* y transferir dos porciones de 5 ml a sendos matraces aforados y agregar ferrocianuro

de potasio (SR) y sulfuro de sodio (SR): se debe producir un precipitado blanco, respectivamente

VALORACIÓN

Pesar exactamente alrededor de 1,5 g de Óxido de Cinc recientemente sometido a ignición, agregar 2,5 g de cloruro de amonio y disolver en 50 ml de ácido sulfúrico 1 N (SV) calentando suavemente, si fuera necesario. Agregar naranja de metilo (SR) y titular el exceso de ácido sulfúrico 1 N (SV) con hidróxido de sodio 1 N (SV). Realizar una determinación con un blanco y hacer las correcciones necesarias (ver 780. *Volumetría*). Cada ml de ácido sulfúrico 1 N equivale a 40,70 mg de ZnO.

CINC, SULFATO DE

ZnSO ₄	PM: 161,5	7733-02-0
Monohidrato	PM: 179,5	7446-19-7
Heptahidrato	PM: 287,6	7446-20-0

Definición - Sulfato de Cinc contiene una o siete moléculas de agua de hidratación. La forma monohidrato debe contener no menos de 89,0 por ciento y no más de 90,4 por ciento de ZnSO₄, correspondiente a no menos de 99,0 por ciento y no más de 100,5 por ciento de ZnSO₄ · H₂O y la forma heptahidrato debe contener no menos de 55,6 por ciento y no más de 61,0 por ciento de ZnSO₄, correspondiente a no menos de 99,0 por ciento y no más de 108,7 por ciento de ZnSO₄ · 7H₂O. Sulfato de Cinc debe cumplir con las siguientes especificaciones.

Caracteres generales - Prismas incoloros y transparentes o agujas pequeñas. Puede presentarse como un polvo cristalino blanco, granular. Inodoro y eflorescente al aire seco. Sus soluciones son ácidas al tornasol. La forma monohidrato es fácilmente soluble en agua y prácticamente insoluble en alcohol. La forma heptahidrato es muy soluble en agua; fácilmente soluble en glicerina e insoluble en alcohol.

CONSERVACIÓN

En envases de cierre perfecto.

ENSAYOS

Identificación

Una solución de Sulfato de Cinc debe responder a los ensayos para *Cinc* y para *Sulfato* <410>.

Acidez

Una solución de Sulfato de Cinc, equivalente a 28 mg por ml de ZnSO₄, no debe desarrollar color rosa frente al agregado de naranja de metilo (SR).

Límite de arsénico <540>

Método I. Disolver una porción de Sulfato de Cinc, equivalente a 215 mg de ZnSO₄, en 35 ml de agua: el límite es 14 ppm.

Límite de plomo <600>

Solución de comparación - Transferir 5 ml de agua a un tubo de Nessler y agregar 0,50 ml de *Solución estándar de plomo (10 ppm)* (ver 590. *Límite de metales pesados*) y 10 ml de *Solución de cianuro de potasio* al 10 %.

Solución muestra - Transferir una porción de Sulfato de Cinc, equivalente a 0,25 g de ZnSO₄, a un tubo de Nessler, disolver en 5 ml de agua y agregar 10 ml de *Solución de cianuro de potasio* al

10 %, mezclar y dejar que la mezcla se torne transparente.

Procedimiento - Agregar a cada tubo, por separado, 0,1 ml de sulfuro de sodio (SR) y mezclar. Luego de 5 minutos el color de la *Solución muestra* no debe ser más intenso que el color de la *Solución de comparación* (0,002 %).

Metales alcalinos y alcalino térreos

Transferir una porción de Sulfato de Cinc, equivalente a 1,12 g de ZnSO₄, a un matraz aforado de 200 ml y disolver en aproximadamente 150 ml de agua. Precipitar el cinc completamente con sulfuro de amonio (SR) y completar a volumen con agua. Mezclar y filtrar, descartando la primera porción del filtrado. A 100 ml del filtrado obtenido agregar unas pocas gotas de ácido sulfúrico, evaporar hasta sequedad en una cápsula de porcelana previamente pesada y someter a ignición: el peso del residuo no debe ser mayor de 5 mg (0,9 %).

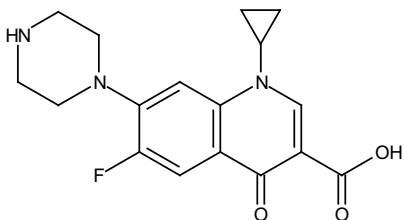
VALORACIÓN

Pesar exactamente una cantidad de Sulfato de Cinc, equivalente de 170 mg de ZnSO₄, y disolver en 100 ml de agua. Agregar 5 ml de solución reguladora de amoníaco-cloruro de amonio (SR) y 0,1 ml de negro de eriocromo (SR). Titular con edetato disódico 0,05 M (SV) hasta punto final azul profundo. Realizar una determinación con un blanco y hacer las correcciones necesarias (ver 780. *Volumetría*). Cada ml de edetato disódico 0,05 M equivale a 8,075 mg de ZnSO₄.

ROTULADO

Indicar en el rótulo si se trata de Sulfato de Cinc Monohidrato o Heptahidrato. Indicar en el rótulo el contenido de cinc de cualquier forma farmacéutica oral o parenteral que lo contenga.

CIPROFLOXACINO



$C_{17}H_{18}FN_3O_3$ PM: 331,3 85721-33-1

Sinonimia - Ciprofloxacina.

Definición - Ciprofloxacino es Ácido 1-ciclopropil-6-fluoro-1,4-dihidro-4-oxo-7-(1-piperazinil)-3-quinolincarboxílico. Debe contener no menos de 98,0 por ciento y no más de 102,0 por ciento de $C_{17}H_{18}FN_3O_3$, calculado sobre la sustancia seca y debe cumplir con las siguientes especificaciones.

Caracteres generales - Polvo cristalino amarillo pálido. Soluble en ácido acético diluido; muy poco soluble en alcohol y cloruro de metileno; prácticamente insoluble en agua.

Sustancias de referencia - Ciprofloxacino SR-FA. Impureza A de Ciprofloxacino SR-FA: Ácido 7-cloro-1-ciclopropil-6-fluoro-1,4-dihidro-4-oxo-quinolina (Ácido fluoroquinolónico). Impureza B de Ciprofloxacino SR-FA: Clorhidrato del ácido 7-[(2-aminoetil)amino]-1-ciclopropil-6-fluoro-1,4-dihidro-4-oxo-3-quinolincarboxílico (Análogo etilendiamino).

CONSERVACIÓN

En envases inactivos de cierre perfecto.

ENSAYOS

Identificación

A - Absorción infrarroja <460>. *En fase sólida.*

B - Aplicar la siguiente técnica cromatográfica.

Fase estacionaria y Fase móvil - Proceder según se indica en *Límite de ácido fluoroquinolónico*.

Solución muestra - Disolver una cantidad de Ciprofloxacino en hidróxido de amonio 6 N para obtener una solución de aproximadamente 10,0 mg por ml.

Solución estándar - Disolver una cantidad de Ciprofloxacino SR-FA en hidróxido de amonio 6 N para obtener una solución de aproximadamente 10,0 mg por ml.

Procedimiento - Aplicar por separado sobre la placa, en forma de bandas de 1 cm, 5 μ l de la *Solu-*

ción muestra y 5 μ l de la *Solución estándar*. Colocar la placa en una atmósfera de amoníaco durante aproximadamente 15 minutos, luego transferir la placa a una cámara cromatográfica no saturada y desarrollar los cromatogramas hasta que el frente del solvente haya recorrido aproximadamente tres cuartas partes de la longitud de la placa. Retirar la placa de la cámara, marcar el frente del solvente y dejar secar al aire durante aproximadamente 15 minutos. Examinar la placa bajo luz ultravioleta a 254 y 366 nm: la intensidad y el valor de R_f de la banda principal en el cromatograma obtenido a partir de la *Solución muestra* deben ser similares a los obtenidos con la *Solución estándar*.

Transparencia de la solución

Disolver 0,25 g de Ciprofloxacino en 10 ml de ácido clorhídrico 0,1 N: se debe obtener una solución transparente o levemente opalescente.

Determinación del residuo de ignición <270>

No más de 0,1 %.

Límite de cloruro

Agregar 30,0 ml de agua a 0,5 g de Ciprofloxacino, agitar durante 5 minutos y filtrar a través de papel de filtro libre de cloruro. Transferir 15,0 ml del filtrado a un tubo de Nessler de 50 ml, emplear como *Solución muestra*. A un segundo tubo de Nessler de 50 ml, transferir 10,0 ml de una *Solución estándar* de aproximadamente 8,2 μ g de cloruro de sodio por ml, equivalente a 5 μ g de cloruro por ml, agregar 5,0 ml de agua y mezclar. Agregar a cada tubo 1 ml de ácido nítrico 2 N, mezclar, agregar 1 ml de nitrato de plata (SR) y mezclar. La *Solución muestra* no debe presentar más turbidez que la *Solución estándar* (0,02 %).

Límite de sulfato

Disolver 0,5 g de Ciprofloxacino en 5,0 ml de ácido acético 2 N y 15,0 ml de agua (*Solución muestra*). A cada uno de dos tubos de Nessler de 50 ml, transferir 1,50 ml de una *Solución estándar* de aproximadamente 18,1 μ g de sulfato de potasio por ml en alcohol al 30 %, equivalente a 10 μ g de sulfato por ml. Agregar a cada tubo, sucesivamente y agitando continuamente, 1,0 ml de solución de cloruro de bario 1 en 4 y dejar reposar durante 1 minuto. Transferir a uno de los tubos 15,0 ml de la *Solución estándar*, agregar 0,5 ml de ácido acético al 30 % y mezclar. Transferir al segundo tubo 15,0 ml de la *Solución muestra*, agregar 0,5 ml de ácido acético al 30 % y mezclar: la *Solución muestra* no debe presentar más turbidez que la *Solución estándar* (0,04 %).

Límite de ácido fluoroquinolónico

Fase estacionaria - Emplear una placa para cromatografía en capa delgada (ver 100. *Cromatografía*) recubierta con gel de sílice para cromatografía con indicador de fluorescencia, de 0,25 mm de espesor.

Fase móvil - Cloruro de metileno, metanol, hidróxido de amonio y acetonitrilo (4:4:2:1).

Solución estándar - Transferir 5,0 mg de Impureza A de Ciprofloxacino SR-FA a un matraz aforado de 50 ml que contenga 0,05 ml de hidróxido de amonio 6 N, completar a volumen con agua y mezclar. Transferir 2,0 ml de esta solución a un matraz aforado de 10,0 ml, completar a volumen con agua y mezclar.

Solución muestra - Disolver una cantidad de Ciprofloxacino en ácido acético 0,1 N para obtener una solución de aproximadamente 10,0 mg por ml.

Procedimiento - Aplicar por separado sobre la placa 5 µl de la *Solución muestra* y 5 µl de la *Solución estándar*. Dejar secar las aplicaciones y colocar la placa en una cámara apropiada en la cual se ha colocado un vaso de precipitados conteniendo 50 ml de hidróxido de amonio. Luego de 15 minutos, transferir la placa a una cámara y desarrollar los cromatogramas hasta que el frente del solvente haya recorrido aproximadamente tres cuartas partes de la longitud de la placa. Retirar la placa de la cámara, marcar el frente del solvente y dejar secar al aire durante aproximadamente 15 minutos. Examinar la placa bajo luz ultravioleta a 254 nm: cualquier mancha en el cromatograma obtenido a partir de la *Solución muestra*, a un valor de R_f similar al de la mancha principal en el cromatograma de la *Solución estándar*, no debe ser mayor en tamaño o intensidad que la mancha principal obtenida con la *Solución estándar* (0,2 %).

Pureza cromatográfica

Sistema cromatográfico, Fase móvil, Preparación estándar, Solución de resolución, Preparación muestra y Aptitud del sistema - Proceder según se indica en *Valoración*.

Procedimiento - Inyectar por separado en el cromatógrafo volúmenes iguales (aproximadamente 10 µl) de la *Preparación estándar* y la *Preparación muestra*, registrar los cromatogramas y medir las respuestas de todos los picos. Calcular el porcentaje de cada impureza en el cromatograma obtenido a partir de la *Preparación muestra*, con respecto a la suma de las respuestas de todos los picos. No debe contener más de 0,2 % de Impureza B de Ciprofloxacino o de cualquier otra impureza individual; la suma de todas las impurezas no debe ser mayor de 0,5 %.

Límite de metales pesados <590>

Método II. No más de 0,002 %.

Pérdida por secado <680>

Secar al vacío a 120 °C durante 6 horas: no debe perder más de 1,0 % de su peso.

Ensayo de endotoxinas bacterianas <330>

Cuando en el rótulo se indique que Ciprofloxacino es estéril, no debe contener más de 0,88 Unidades de Endotoxina por mg de ciprofloxacino.

Ensayos de esterilidad <370>

Cuando en el rótulo se indique que Ciprofloxacino es estéril, debe cumplir con los requisitos según se indica en *Método de filtración por membrana*.

VALORACIÓN

Sistema cromatográfico - Emplear un equipo para cromatografía de líquidos con un detector ultravioleta ajustado a 278 nm y una columna de 25 cm × 4 mm con fase estacionaria constituida por octadecilsilano químicamente unido a partículas porosas de sílice de 3 a 10 µm de diámetro. Mantener la temperatura de la columna a 30 ± 1 °C. El caudal debe ser aproximadamente 1,5 ml por minuto.

Fase móvil - Ácido fosfórico 0,025 M, previamente ajustado a pH 3,0 ± 0,1 con trietilamina, y acetonitrilo (87:13). Filtrar y desgasificar. Hacer los ajustes necesarios (ver *Aptitud del sistema* en 100. *Cromatografía*).

Preparación estándar - Pesar exactamente alrededor de 25 mg de Ciprofloxacino SR-FA, transferir a un matraz aforado de 50 ml, agregar 0,2 ml de ácido fosfórico al 7 %, completar a volumen con *Fase móvil* y mezclar.

Preparación muestra - Pesar exactamente alrededor de 25 mg de Ciprofloxacino, transferir a un matraz aforado de 50 ml, agregar 0,2 ml de ácido fosfórico al 7 %, completar a volumen con *Fase móvil* y mezclar.

Solución de resolución - Disolver una cantidad exactamente pesada de Impureza B de Ciprofloxacino SR-FA en la *Preparación estándar* para obtener una solución de aproximadamente 0,5 mg por ml.

Aptitud del sistema (ver 100. *Cromatografía*) - Cromatografiar la *Solución de resolución* y registrar las respuestas según se indica en *Procedimiento*: los tiempos de retención relativos deben ser aproximadamente 0,7 para impureza B de ciprofloxacino y 1,0 para ciprofloxacino; la resolución R entre los picos de impureza B de ciprofloxacino y ciprofloxacino no debe ser menor de 6. Cromatografiar la *Preparación estándar* y registrar las respuestas según se indica en *Procedimiento*: la eficiencia de la columna determinada a partir del pico de cipro-

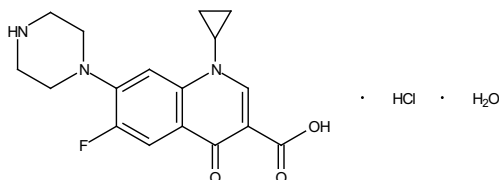
floxacino no debe ser menor de 2.500 platos teóricos; el factor de asimetría para el pico de ciprofloxacino no debe ser mayor de 4,0; la desviación estándar relativa para inyecciones repetidas no debe ser mayor de 1,5 %.

Procedimiento - Inyectar por separado en el cromatógrafo volúmenes iguales (aproximadamente 10 µl) de la *Preparación estándar* y la *Preparación muestra*, registrar los cromatogramas y medir las respuestas de los picos principales. Calcular la cantidad de $C_{17}H_{18}FN_3O_3$ en la porción de Ciprofloxacino en ensayo.

ROTULADO

Cuando Ciprofloxacino está destinado a la preparación de formas farmacéuticas de administración parenteral, indicar en el rótulo que es estéril.

CIPROFLOXACINO, CLORHIDRATO DE



$\text{C}_{17}\text{H}_{18}\text{FN}_3\text{O}_3 \cdot \text{HCl} \cdot \text{H}_2\text{O}$ PM: 385,8 86393-32-0

Sinonimia - Clorhidrato de Ciprofoxacina.

Definición - Clorhidrato de Ciprofloxacino es Monoclorhidrato del ácido 1-ciclopropil-6-fluoro-1,4-dihidro-4-oxo-7-(1-piperazinil)-3-quinolincarboxílico, monohidrato. Debe contener no menos de 98,0 por ciento y no más de 102,0 por ciento de $\text{C}_{17}\text{H}_{18}\text{FN}_3\text{O}_3 \cdot \text{HCl}$, calculado sobre la sustancia anhidra y debe cumplir con las siguientes especificaciones.

Caracteres generales - Polvo cristalino amarillo pálido. Moderadamente soluble en agua; poco soluble en ácido acético y metanol; muy poco soluble en alcohol absoluto; prácticamente insoluble en acetona, acetonitrilo, acetato de etilo, hexano y cloruro de metileno.

Sustancias de referencia - Clorhidrato de Ciprofloxacino SR-FA. Impureza A de Ciprofloxacino SR-FA: Ácido 7-cloro-1-ciclopropil-6-fluoro-1,4-dihidro-4-oxo-quinolina (Ácido fluoroquinolónico). Impureza B de Ciprofloxacino SR-FA: Clorhidrato del ácido 7-[(2-aminoetil)amino]-1-ciclopropil-6-fluoro-1,4-dihidro-4-oxo-3-quinolincarboxílico (Análogo etilendiamino).

CONSERVACIÓN

En envases inactínicos de cierre perfecto.

ENSAYOS

Identificación

A - Absorción infrarroja <460>. *En fase sólida.*

B - Examinar los cromatogramas obtenidos en *Valoración*. El tiempo de retención del pico principal en el cromatograma obtenido a partir de la *Preparación muestra* se debe corresponder con el obtenido en la *Preparación estándar*.

C - Una solución de Clorhidrato de Ciprofloxacino debe responder a los ensayos para *Cloruro* <410>.

Determinación del pH <250>

Entre 3,0 y 4,5, determinado sobre una solución 1 en 40.

Determinación de agua <120>

Titulación volumétrica directa. Entre 4,7 y 6,7 %.

Determinación del residuo de ignición <270>

No más de 0,1 %.

Límite de cloruro y sulfato <560>

Sulfato - Una porción de 375 mg de Clorhidrato de Ciprofloxacino no debe contener más sulfato que el que corresponde a 0,15 ml de ácido sulfúrico 0,020 N (0,04 %).

Límite de ácido fluoroquinolónico

Fase estacionaria, Fase móvil, Solución estándar y Procedimiento - Proceder según se indica en *Límite de ácido fluoroquinolónico* en *Ciprofloxacino*.

Solución muestra - Disolver una porción de Clorhidrato de Ciprofloxacino en agua para obtener una solución de aproximadamente 10,0 mg por ml.

Pureza cromatográfica

Sistema cromatográfico, Fase móvil, Preparación estándar, Solución de resolución, Preparación muestra y Aptitud del sistema - Proceder según se indica en *Valoración*.

Procedimiento - Inyectar por separado en el cromatógrafo volúmenes iguales (aproximadamente 10 μl) de la *Preparación muestra* y la *Preparación estándar*, registrar las respuesta de los picos. Calcular el porcentaje de cada impureza en el cromatograma obtenido a partir de la *Preparación muestra*, con respecto a la suma de las respuestas de todos los picos. No debe contener más de 0,2 % de Impureza B de Ciprofloxacino o de cualquier otra impureza individual y la suma de todas las impurezas no debe ser mayor de 0,5 %.

Límite de metales pesados <590>

Método II. No más de 0,002 %.

VALORACIÓN

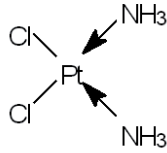
Sistema cromatográfico, Fase móvil, Solución de resolución y Aptitud del sistema - Proceder según se indica en *Valoración* en *Ciprofloxacino*.

Preparación estándar - Disolver cuantitativamente en *Fase móvil* una cantidad exactamente pesada de Clorhidrato de Ciprofloxacino SR-FA para obtener una solución de aproximadamente 0,5 mg por ml.

Preparación muestra - Pesar exactamente alrededor de 25 mg de Clorhidrato de Ciprofloxacino, transferir a un matraz aforado de 50 ml, completar a volumen con *Fase móvil* y mezclar.

Procedimiento - Inyectar por separado en el cromatógrafo volúmenes iguales (aproximadamente 10 µl) de la *Preparación estándar* y la *Preparación muestra*, registrar los cromatogramas y medir las respuestas de los picos principales. Calcular la cantidad de $C_{17}H_{18}FN_3O_3 \cdot HCl$ en la porción de Clorhidrato de Ciprofloxacino. en ensayo.

CISPLATINO



Cl₂H₆N₂Pt PM: 300,0 15663-27-1

Definición - Cisplatino es *cis*-Diaminodichloroplatino. Debe contener no menos de 98,0 por ciento y no más de 102,0 por ciento de Cl₂H₆N₂Pt, calculado sobre la sustancia anhidra y debe cumplir con las siguientes especificaciones.

Caracteres generales - Polvo amarillo o cristales amarillos o amarillo anaranjados. Se descompone con ennegrecimiento aproximadamente a 270 °C. Moderadamente soluble en dimetilformamida; poco soluble en agua; prácticamente insoluble en alcohol.

Sustancias de referencia - Cisplatino SR-FA. Transplatino SR-FA. Tricloroaminoplatinato de Potasio SR-FA.

CONSERVACIÓN

En envases inactivos de cierre perfecto.

Precaución - Cisplatino es potencialmente citotóxico. Evitar la inhalación de partículas y el contacto con la piel.

ENSAYOS

Identificación

A - Absorción infrarroja <460>. *En fase sólida.*

B - Examinar los cromatogramas obtenidos en *Valoración*. El tiempo de retención del pico principal en el cromatograma obtenido a partir de la *Preparación muestra* se debe corresponder con el obtenido en la *Preparación estándar*.

Determinación de agua <120>

Titulación volumétrica directa. No más de 1,0 %.

Cristalinidad

Colocar partículas de Cisplatino en aceite mineral, sobre un portaobjetos de vidrio. Examinar la mezcla empleando un microscopio óptico con luz polarizada: las partículas deben presentar birrefringencia y posiciones de extinción cuando se gira la platina del microscopio.

Relación de absorbancias

[NOTA: limpiar todo el material de vidrio con una mezcla de ácido clorhídrico y ácido nítrico (3:1), enjuagar con agua y secar antes de usar. No emplear dicromato para la limpieza. No emplear acetona ni aire presurizado para secar. La solución muestra se debe proteger de la luz y emplear dentro de la primer hora de preparada]. Transferir 98,5 ± 0,5 mg de Cisplatino, previamente molido, a un matraz aforado de 100 ml y completar a volumen con ácido clorhídrico 0,1 N. Emplear una barra magnética, agitar a alta velocidad durante 5 minutos y sonicar durante 10 segundos, alternativamente, hasta completar la disolución, invirtiendo el matraz con frecuencia para resuspender las partículas que puedan adherirse al cuello del matraz. Obtener el espectro de absorción (ver 470. *Espectrofotometría ultravioleta y visible*), en celdas de 2 cm, empleando ácido clorhídrico 0,1 N como blanco: el cociente entre las absorbancias al máximo de absorción, aproximadamente 301 nm y al mínimo, aproximadamente 246 nm, no debe ser menor de 4,5.

Límite de tricloroaminoplatinato

[NOTA 1: emplear material de vidrio inactivo para preparar la *Solución estándar* y la *Solución muestra*.]

[NOTA 2: emplear la *Solución estándar* y la *Solución muestra* dentro de las cuatro horas siguientes de su preparación.]

Sistema cromatográfico - Emplear un equipo para cromatografía de líquidos con un detector ultravioleta ajustado a 209 nm y una columna de 25 cm × 4,6 mm con fase estacionaria constituida por gel de sílice de 10 μm de diámetro, químicamente unida a un revestimiento de intercambio aniónico fuertemente básico constituido por grupos amonio cuaternario. El caudal debe ser aproximadamente 2 ml por minuto.

Fase móvil - Transferir 0,8 g de sulfato de amonio a un matraz aforado de 2 litros, disolver en agua y completar a volumen con agua. Filtrar y degasificar. El pH de esta solución debe ser 5,9 ± 0,1. Corregir la fuerza iónica de la *Fase móvil* si fuera necesario (ver *Aptitud del sistema* en 100. *Cromatografía*).

Solución estándar - Pesar exactamente una porción de Tricloroaminoplatinato de Potasio SR-FA, disolver en solución fisiológica (SR) y diluir cuantitativamente con solución fisiológica (SR) para obtener una solución de aproximadamente 6 μg por ml.

Solución muestra - Pesar exactamente alrededor 50 mg de Cisplatino, transferir a un matraz aforado de 100 ml y completar a volumen con solución

fisiológica (SR). Disolver completamente agitando mecánicamente durante 30 minutos.

Aptitud del sistema (ver 100. *Cromatografía*) - Cromatografiar la *Solución estándar* y registrar las respuestas de los picos según se indica en *Procedimiento*: la resolución *R* entre los picos correspondientes a la solución fisiológica (SR) y al tricloroaminoplatinato no debe ser menor de 2,0; la desviación estándar relativa para inyecciones repetidas no debe ser mayor de 3,0 %.

Procedimiento - Inyectar por separado en el cromatógrafo volúmenes iguales (aproximadamente 20 µl) de la *Solución estándar* y la *Solución muestra*, registrar los cromatogramas y medir las respuestas de los picos de tricloroaminoplatinato. Los tiempos de retención relativos deben ser aproximadamente 1,0 para cisplatino (en el volumen muerto) y 5,0 para tricloroaminoplatinato. Calcular el porcentaje de tricloroaminoplatinato en la porción de Cisplatino en ensayo, relacionando las respuestas de los picos de tricloroaminoplatinato obtenidos a partir de la *Solución muestra* y la *Solución estándar*, respectivamente. No debe contener más de 1,0 %.

Límite de transplatino

Sistema cromatográfico - Emplear un equipo para cromatografía de líquidos con un detector ultravioleta ajustado a 254 nm y una columna de 25 cm × 4,6 mm con fase estacionaria constituida por gel de sílice irregular de 10 µm de diámetro, totalmente poroso, químicamente unida a un revestimiento de intercambio catiónico fuertemente ácido. Mantener la columna a 45 °C. El caudal debe ser aproximadamente 2,0 ml por minuto. Acondicionar la columna haciendo pasar *Fase móvil* con un caudal de 2,0 ml por minuto durante 30 minutos, luego a 0,5 ml por minuto durante 30 minutos y luego nuevamente a 2,0 ml por minuto durante 30 minutos.

Fase móvil - Preparar una solución de fosfato monobásico de potasio 0,18 M. Ajustar con ácido fosfórico a pH 3,2. Filtrar y desgasificar. Hacer los ajustes necesarios (ver *Aptitud del sistema* en 100. *Cromatografía*).

Solución madre del estándar - Pesar exactamente alrededor de 10 mg de Transplatino SR-FA, transferir a un matraz aforado de 200 ml, completar a volumen con solución fisiológica (SR) y agitar mecánicamente durante 30 minutos para disolver.

Solución estándar de trabajo - Transferir 5,0 ml de *Solución madre del estándar* a un matraz aforado de 25 ml que contenga aproximadamente 12 mg de Cisplatino SR-FA. Completar a volumen con solución fisiológica (SR) y agitar mecánicamente durante 30 minutos para disolver.

Solución estándar - Transferir 10,0 ml de *Solución estándar de trabajo* a un matraz aforado de 50 ml. Agregar 5,0 ml de una solución de tiourea 1 en 200, recientemente preparada, y 5,0 ml de ácido clorhídrico 1 N. Completar a volumen con solución fisiológica (SR) y mezclar. Transferir aproximadamente 10 ml de esta solución a un recipiente con tapa, revestida con politetrafluoroetileno y calentar a 60,0 ± 0,5 °C durante 60 minutos. Enfriar a temperatura ambiente.

Solución madre de la muestra - Pesar exactamente alrededor de 50 mg de Cisplatino, transferir a un matraz aforado de 100 ml, completar a volumen con solución fisiológica (SR) y agitar mecánicamente durante 30 minutos para disolver.

Solución muestra - Transferir 10,0 ml de *Solución madre de la muestra* a un matraz aforado de 50 ml y proceder según se indica para *Solución estándar*, comenzando donde dice "Agregar 5,0 ml de una solución de tiourea 1 en 200...".

Solución de resolución - Transferir aproximadamente 10 mg de Cisplatino SR-FA a un matraz aforado de 200 ml, completar a volumen con solución fisiológica (SR) y agitar mecánicamente durante 30 minutos para disolver. Transferir 10,0 ml de esta solución y 10,0 ml de *Solución madre del estándar* a un matraz aforado de 50 ml. Proceder según se indica para *Solución estándar*, comenzando donde dice: "Agregar 5,0 ml de una solución de tiourea 1 en 200...".

Aptitud del sistema (ver 100. *Cromatografía*) - Cromatografiar la *Solución estándar* y registrar las respuestas de los picos según se indica en *Procedimiento*: el tiempo de retención del transplatino derivatizado debe ser entre 5,0 y 9,0 minutos (de no ser así, hacer los ajustes necesarios en la *Fase móvil* y acondicionar la columna nuevamente). La eficiencia de la columna no debe ser menor de 2.500 platos teóricos; la desviación estándar relativa para inyecciones repetidas no debe ser mayor de 4,0 %. Cromatografiar la *Solución de resolución* y registrar las respuestas de los picos según se indica en *Procedimiento*: la resolución *R* no debe ser menor de 1,7.

Procedimiento - Inyectar por separado en el cromatógrafo volúmenes iguales (aproximadamente 20 µl) de la *Solución muestra* y la *Solución estándar*, registrar los cromatogramas y medir las respuestas de los picos de transplatino. Los tiempos de retención relativos deben ser aproximadamente 1,0 para cisplatino y 1,3 para transplatino. Calcular el porcentaje de transplatino en la porción de Cisplatino en ensayo, relacionando las respuestas de los picos de transplatino obtenidos a partir de la *Solución muestra* y la *Solución estándar*. No debe contener más de 2,0 %.

Contenido de platino

[NOTA: limpiar perfectamente todo el material de vidrio con ácido nítrico y enjuagar con agua para impedir la formación de un espejo de platino.] Pesar exactamente alrededor de 500 mg de Cisplatino, transferir a un vaso de precipitados de 600 ml, agregar 300 ml de ácido clorhídrico 0,1 N y disolver lentamente calentando casi hasta ebullición sobre una placa calefactora cubierta con un aislante, agitando frecuentemente con una varilla de vidrio. Proceder según se indica en el ensayo para *Contenido de platino en Carboplatino*, comenzando donde dice: "Cuando la disolución sea completa...": el peso del platino obtenido se debe encontrar entre 64,42 y 65,22 % del peso de Cisplatino en ensayo, calculado sobre la sustancia anhidra.

VALORACIÓN

Sistema cromatográfico - Emplear un equipo para cromatografía de líquidos con un detector ultravioleta ajustado a 310 nm y una columna de 30 cm × 4,0 mm con fase estacionaria constituida por una capa monomolecular de aminopropilsilano químicamente unido a un soporte de gel de sílice poroso, de 10 µm de diámetro. El caudal debe ser aproximadamente 2,0 ml por minuto.

Fase móvil - Acetato de etilo, metanol, dimetilformamida y agua desgasificada (25:16:5:5). Filtrar y desgasificar. Hacer los ajustes necesarios (ver *Aptitud del sistema en 100. Cromatografía*).

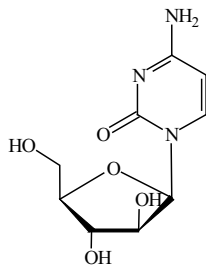
Preparación estándar - Disolver una cantidad exactamente pesada de Cisplatino SR-FA en dimetilformamida para obtener una solución de aproximadamente 1 mg por ml. Emplear esta solución dentro de la hora siguiente a su preparación.

Preparación muestra - Pesar exactamente alrededor de 100 mg de Cisplatino, transferir a un matraz aforado de 100 ml, disolver en dimetilformamida, completar a volumen con el mismo solvente y mezclar.

Aptitud del sistema (ver *100. Cromatografía*) - Cromatografiar la *Preparación estándar* y registrar la respuesta de los picos según se indica en *Procedimiento*: la desviación estándar relativa para inyecciones repetidas no debe ser mayor de 2,0 %.

Procedimiento - Inyectar por separado en el cromatógrafo volúmenes iguales (aproximadamente 40 µl) de la *Preparación estándar* y la *Preparación muestra*, registrar los cromatogramas y medir las respuestas de los picos principales. Calcular la cantidad de $\text{Cl}_2\text{H}_6\text{N}_2\text{Pt}$ en la porción de Cisplatino en ensayo.

CITARABINA



C₉H₁₃N₃O₅

PM: 243,2

147-94-4

Definición - Citarabina es 4-Amino-1-β-D-arabinofuranosil-2(1H)-pirimidinona. Debe contener no menos de 99,0 por ciento y no más de 100,5 por ciento de C₉H₁₃N₃O₅, calculado sobre la sustancia seca y debe cumplir con las siguientes especificaciones.

Caracteres generales - Polvo cristalino blanco o casi blanco. Funde aproximadamente a 215 °C. Fácilmente soluble en agua; muy poco soluble en alcohol y cloruro de metileno.

Sustancias de referencia - Citarabina SR-FA. Uracilarabinósido SR-FA

CONSERVACIÓN

En envases inactivos de cierre perfecto.

ENSAYOS

Identificación

A - Absorción infrarroja <460>. *En fase sólida.*

B - Examinar los cromatogramas obtenidos en *Pureza cromatográfica*. El tiempo de retención del pico correspondiente a citarabina en el cromatograma obtenido a partir de la *Solución muestra* se debe corresponder con el obtenido con la *Solución estándar*.

Determinación de la rotación óptica <170>

Rotación específica: Entre +154° y +160°, con respecto a la sustancia seca.

Solución muestra: 10 mg por ml.

Pureza cromatográfica

Sistema Cromatográfico - Emplear un equipo para cromatografía de líquidos con un detector ultravioleta ajustado a 254 nm y una columna de 25 cm × 4,6 mm con fase estacionaria constituida por octadecilsilano químicamente unida a partículas porosas de sílice de 3 a 10 μm de diámetro. El caudal debe ser aproximadamente 1,0 ml por minuto. Programar el cromatógrafo del siguiente modo:

Tiempo (minutos)	Solución A (% v/v)	Solución B (% v/v)	Etapas
0-10	100	0	Equilibración
10-20	100→0	0→100	Gradiente Lineal
20-25	0	100	Isocrático
25-30	0→100	100→0	Gradiente Lineal
30-50	100	0	Reequilibración

Solución reguladora pH 7,0 - Preparar una solución de fosfato monobásico de sodio y fosfato dibásico de sodio para obtener concentraciones de 0,01 M de cada uno de ellos. Ajustar a pH 7,0 con hidróxido de sodio 0,1 M o ácido fosfórico, según corresponda.

Solución A - Solución reguladora pH 7,0 y metanol (49:1). Filtrar y desgasificar. Hacer los ajustes necesarios (ver *Aptitud del sistema en 100. Cromatografía*). [NOTA: preparar en el día de su uso].

Solución B - Solución reguladora pH 7,0 y metanol (7:3). Filtrar y desgasificar. Hacer los ajustes necesarios (ver *Aptitud del sistema en 100. Cromatografía*). [NOTA: preparar en el día de su uso].

Fase móvil - Emplear mezclas variables de *Solución A* y *Solución B* según se indica en *Sistema cromatográfico*.

Solución de aptitud del sistema - Disolver cantidades apropiadas de uridina, Uracilarabinósido SR-FA y Citarabina SR-FA en agua para obtener una solución de aproximadamente 0,02; 0,02 y 5,0 mg por ml, respectivamente.

Solución estándar - Disolver una cantidad exactamente pesada de Citarabina SR-FA en agua y diluir cuantitativamente y en etapas, si fuera necesario, con agua para obtener una solución de aproximadamente 4 μg por ml.

Solución muestra - Pesar exactamente alrededor de 25 mg de Citarabina, transferir a un matraz aforado de 5,0 ml, disolver y completar a volumen con agua y mezclar. [NOTA: preparar en el día de su uso].

Aptitud del sistema (ver 100. *Cromatografía*) - Cromatografiar la *Solución aptitud del sistema* y registrar las respuestas de los picos según se indica en *Procedimiento*: los tiempos de retención relativos deben ser aproximadamente 0,55 para uracilo; 1,14 para uridina; 1,62 para uracilarabinósido y 1,0 para citarabina; la resolución *R* entre los picos de citarabina y uridina no debe ser menor de 1,25. Cromatografiar la *Solución estándar* y registrar las respuestas de los picos según se indica en *Procedimiento*: la desviación estándar relativa para inyecciones repetidas no debe ser mayor de 3,0 %.

Procedimiento - Inyectar por separado en el cromatógrafo volúmenes iguales (aproximadamente 20 µl) de la *Solución estándar* y la *Solución muestra*, registrar los cromatogramas y medir las respuestas de todos los picos.

Calcular la cantidad en porcentaje de uracilarabinósido en la porción de Citarabina en ensayo, por la fórmula siguiente:

$$500(C/P)(r_i/1,34r_E)$$

en la cual *C* es la concentración en mg por ml de Citarabina SR-FA en la *Solución estándar*; *P* es el peso en mg de Citarabina empleado para preparar la *Solución muestra*; 1,34 es el factor de respuesta relativo para uracilarabinósido; *r_i* es la respuesta del pico de uracilarabinósido en la *Solución muestra* y *r_E* es la respuesta del pico de Citarabina SR-FA en la *Solución estándar*. No debe contener más de 0,30 % de uracilarabinósido.

Calcular el porcentaje de todas las otras impurezas en la porción de Citarabina en ensayo, por la fórmula siguiente:

$$500(C/P)(r_i/Fr_E)$$

en la cual *r_i* es la respuesta del pico de cada impureza individual en la *Solución muestra*; *F* es el factor de respuesta relativo, el cual es igual a 2,5 para el pico de uracilo (con un tiempo de retención relativo de 0,55), igual a 1,5 para los picos con tiempos de retención relativos de 0,38; 0,43 y 1,14 e igual a 1,0 para todos los otros picos que pudieran aparecer. Los demás términos son los definidos anteriormente. No debe contener más de 0,10 % de cualquier impureza individual y no más de 0,30 % de impurezas totales, incluyendo el pico de uracilarabinósido.

Determinación del residuo de ignición <270>

No más de 0,5 %.

Pérdida por secado <680>

Secar alrededor de 250 mg de Citarabina exactamente pesados, sobre pentóxido de fósforo a 60 °C durante 3 horas, a una presión que no exceda los 2 mm Hg: no debe perder más de 1,0 % de su peso.

Ensayo de endotoxinas bacterianas <330>

Cuando en el rótulo se indique que Citarabina es estéril, no debe contener más de 0,07 Unidades de Endotoxina por mg de Citarabina.

Ensayos de esterilidad <370>

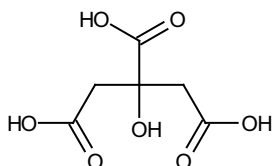
Cuando en el rótulo se indique que Citarabina es estéril, debe cumplir con los requisitos.

VALORACIÓN

Pesar exactamente alrededor de 200 mg de Citarabina y disolver en 60 ml de ácido acético glacial.

Titular con ácido perclórico 0,1 N (SV), determinando el punto final potenciométricamente. Realizar una determinación con un blanco y hacer las correcciones necesarias (ver 780. *Volumetría*). Cada ml de ácido perclórico 0,1 N equivale a 24,32 mg de C₉H₁₃N₃O₅.

CÍTRICO ANHIDRO, ÁCIDO



$C_6H_8O_7$

PM: 192,1

77-92-9

Definición - Ácido Cítrico Anhidro es Ácido 2-hidroxi-1,2,3-propanotricarboxílico. Debe contener no menos de 99,5 por ciento ni más de 100,5 por ciento de $C_6H_8O_7$ calculado sobre la sustancia anhidra y debe cumplir con las siguientes especificaciones.

Caracteres generales - Polvo blanco cristalino, cristales o gránulos incoloros. Eflorescente en aire seco. Funde aproximadamente a 153 °C con descomposición. Muy soluble en agua; fácilmente soluble en alcohol; moderadamente soluble en éter.

Sustancia de referencia - Ácido Cítrico SR-FA.

CONSERVACIÓN

En envases de cierre perfecto.

ENSAYOS

Identificación

A - Absorción infrarroja <460>. *En fase sólida.*

B - A una mezcla de 1 ml de ácido acético glacial y 3 ml de piridina, agregar 5 mg de Ácido Cítrico Anhidro: se debe desarrollar color rojo.

C - Disolver 0,5 g de Ácido Cítrico Anhidro en 5 ml de agua y agregar aproximadamente 7 ml de hidróxido de sodio 1 N para neutralizar la solución. Agregar 10 ml de cloruro de calcio (SR) y calentar a ebullición: se debe formar un precipitado blanco.

Determinación de agua <120>

Titulación volumétrica directa. No más de 1,0 %

Sustancias fácilmente carbonizables <350>

Pesar exactamente alrededor de 1,0 g de Ácido Cítrico Anhidro pulverizado, transferir a un tubo de ensayo de 175 × 22 mm, previamente enjuagado con 10 ml de ácido sulfúrico (SR) y secado. Agregar 10 ml de ácido sulfúrico (SR), agitar hasta disolver y sumergir en baño de agua a 90 ± 1 °C durante $60 \pm 0,5$ minutos, manteniendo el nivel del ácido por debajo del nivel de agua durante todo el calentamiento. Enfriar el tubo empleando corriente

de agua y transferir el ácido a un tubo de Nessler: el color obtenido no debe ser más oscuro que el de un volumen similar al de la *Solución de comparación K* (ver 350. *Sustancias fácilmente carbonizables*).

Determinación del residuo de ignición <270>

No más de 0,1 %.

Límite de sulfato

Solución estándar - A 4,5 ml de solución de sulfato (10 ppm) (SL1), agregar 3 ml de solución de cloruro de bario al 25 %, agitar y dejar reposar durante 1 minuto. A 2,5 ml de esta suspensión agregar 15 ml de solución de sulfato (10 ppm) (SL) y 0,5 ml de ácido acético 5 N y mezclar.

Solución madre de la muestra - Disolver 2,0 g de Ácido Cítrico Anhidro en 10 ml de agua, diluir con agua a 30 ml y mezclar.

Solución muestra - A 4,5 ml de solución de sulfato (10 ppm) (SL1) agregar 3 ml de solución de cloruro de bario al 25 %, agitar y dejar reposar durante 1 minuto. A 2,5 ml de esta suspensión agregar 15 ml de *Solución madre de la muestra* y 0,5 ml de ácido acético 5 N y mezclar.

Luego de 5 minutos, si la *Solución muestra* presenta opalescencia, esta no debe ser más intensa que la de la *Solución estándar* (0,015 %).

Límite de metales pesados <590>

Método I. No más de 0,001 %.

Límite de ácido oxálico

[NOTA: preparar la *Solución estándar* y la *Solución muestra* en forma simultánea.]

Disolver 800 mg de Ácido Cítrico Anhidro en 4 ml de agua. Agregar 3 ml de ácido clorhídrico, 1 g de granalla de cinc, calentar a ebullición durante 1 minuto y dejar reposar durante 2 minutos. Transferir el sobrenadante a un tubo de ensayo que contenga 0,25 ml de solución de clorhidrato de fenilhidracina (1 en 100) y calentar a ebullición. Enfriar rápidamente, transferir a una probeta y agregar igual volumen de ácido clorhídrico y 0,25 ml de solución de ferricianuro de potasio (1 en 20). Agitar y dejar reposar durante 30 minutos. Proceder del mismo modo con 4 ml de una solución de 0,10 mg de ácido oxálico por ml, equivalente a 0,0714 mg de ácido oxálico anhidro por ml. Luego de 5 minutos, la *Solución muestra* debe presentar coloración rosada y no debe ser más intensa que la del control (0,036 %).

Límite de aluminio

[NOTA: cuando en el rótulo se indica que Ácido Cítrico no está destinado a la preparación de soluciones para diálisis, puede estar exento de este requisito.]

Solución reguladora de acetato - Disolver 50 g de acetato de amonio en 150 ml de agua, ajustar con

ácido acético glacial a pH 6,0, completar con agua a 250 ml y mezclar.

Solución blanco - Preparar una mezcla de 10 ml de *Solución reguladora de acetato* y 100 ml de agua. Realizar una extracción con dos porciones de 20 ml y una de 10 ml de una solución de 8-hidroxiquinolina en cloroformo al 0,5 %. Reunir los extractos clorofórmicos en un matraz aforado de 50 ml, completar a volumen con cloroformo y mezclar.

Solución estándar de aluminio - Transferir 352 mg de sulfato de aluminio y potasio a un matraz aforado de 100 ml, agregar una porción de agua y agitar hasta disolver. Agregar 10 ml de ácido sulfúrico diluido, completar a volumen con agua y mezclar. Inmediatamente antes de su empleo, transferir 1 ml de esta solución a un matraz aforado de 100 ml, completar a volumen con agua y mezclar.

Solución estándar - Preparar una mezcla de 2,0 ml de *Solución estándar de aluminio*, 10 ml de *Solución reguladora de acetato* y 98 ml de agua. Realizar una extracción con dos porciones de 20 ml y una de 10 ml de una solución de 8-hidroxiquinolina en cloroformo al 0,5 %. Reunir los extractos clorofórmicos en un matraz aforado de 50 ml, completar a volumen con cloroformo y mezclar.

Solución muestra - Disolver 20,0 g de Ácido Cítrico Anhidro en 100 ml de agua y agregar 10 ml de *Solución reguladora de acetato*. Realizar una extracción con dos porciones de 20 ml y una de 10 ml de una solución de 8-hidroxiquinolina en cloroformo al 0,5 %. Reunir los extractos clorofórmicos en un matraz aforado de 50 ml, completar a volumen con cloroformo y mezclar.

Procedimiento - Medir la intensidad de la fluorescencia de la *Solución estándar* y de la *Solución muestra* en un fluorómetro a 518 nm, empleando una longitud de onda de excitación a 392 nm (ver 450. *Espectrofotometría de fluorescencia*). Emplear la *Solución blanco* y hacer las correcciones necesarias: la fluorescencia de la *Solución muestra* no debe ser mayor a la de la *Solución estándar* (0,2 µg por g).

Impurezas orgánicas volátiles <520>

Método II.

Ensayo de endotoxinas bacterianas <330>

Cuando en el rótulo se declara que Ácido Cítrico está destinado a la preparación de formas farmacéuticas de administración parenteral debe contener no más de 0,5 Unidades de Endotoxina por mg.

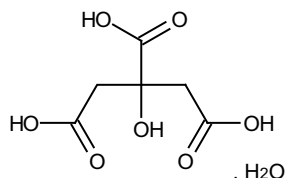
VALORACIÓN

Pesar exactamente alrededor de 550 mg de Ácido Cítrico Anhidro, disolver en 50 ml de agua, agregar 0,5 ml de fenoltaleína (SR1) y titular con hidróxido de sodio 1 N (SV). Realizar una determinación con un blanco y hacer las correcciones necesarias (ver 780. *Volumetría*). Cada ml de hidróxido de sodio 1 N equivale a 64,03 mg de $C_6H_8O_7$.

ROTULADO

Indicar en el rótulo cuando Ácido Cítrico Anhidro esté destinado a la preparación de formas farmacéuticas parenterales.

CÍTRICO MONOHIDRATO, ÁCIDO



$\text{C}_6\text{H}_{10}\text{O}_8$ PM: 210,14 77-92-9

Definición - Ácido Cítrico Monohidrato es Ácido 2-hidroxi-1,2,3-propanotricarboxílico monohidratado, debe contener una molécula de agua de hidratación. Debe contener no menos de 99,5 por ciento ni más de 100,5 por ciento de $\text{C}_6\text{H}_8\text{O}_7$ calculado sobre la sustancia anhidra y debe cumplir con las siguientes especificaciones.

Caracteres generales - Polvo blanco cristalino, cristales o gránulos incoloros. Muy soluble en agua; fácilmente soluble en alcohol; moderadamente soluble en éter.

Sustancia de referencia - Ácido Cítrico SR-FA.

CONSERVACIÓN

En envases de cierre perfecto.

ENSAYOS

Identificación

A - Absorción infrarroja <460>. *En fase sólida.*

B - Debe cumplir con el ensayo de *Identificación B* en *Ácido cítrico Anhidro*.

C - Debe cumplir con el ensayo de *Identificación C* en *Ácido cítrico Anhidro*.

Determinación del agua <120>

Titulación volumétrica directa. Entre 7,5 % y 9,0 %.

Sustancias fácilmente carbonizables <350>

Debe cumplir con los requisitos cuando se ensaya según se indica en 350. *Sustancias fácilmente carbonizables* en *Ácido Cítrico Anhidro*.

Determinación del residuo de ignición <270>

No más de 0,1 %.

Límite de sulfato

Debe cumplir con los requisitos cuando se ensaya según se indica en *Límite de sulfato* en *Ácido Cítrico Anhidro*.

Límite de metales pesados <590>

Método I. No más de 0,001 %.

Límite de ácido oxálico

Debe cumplir con los requisitos cuando se ensaya según se indica en *Límite de ácido oxálico* en *Ácido Cítrico Anhidro*.

Límite de aluminio

Debe cumplir con los requisitos cuando se ensaya según se indica en *Límite de aluminio* en *Ácido Cítrico Anhidro*.

Impurezas orgánicas volátiles <520>

Método II.

Ensayo de endotoxinas bacterianas <330>

Debe cumplir con los requisitos cuando se ensaya según se indica en 330. *Ensayo de endotoxinas bacterianas* en *Ácido Cítrico Anhidro*.

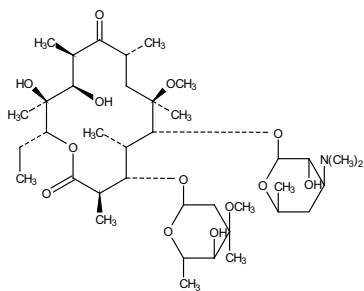
VALORACIÓN

Pesar exactamente alrededor de 550 mg de Ácido Cítrico Monohidrato, disolver en 50 ml de agua, agregar 0,5 ml de fenolftaleína (SR1) y titular con hidróxido de sodio 1 N (SV). Realizar una determinación con un blanco y hacer las correcciones necesarias (ver 780. *Volumetría*). Cada ml de hidróxido de sodio 1 N equivale a 64,03 mg de $\text{C}_6\text{H}_8\text{O}_7$.

ROTULADO

Indicar en el rótulo cuando Ácido Cítrico Monohidrato esté destinado a la preparación de formas farmacéuticas parenterales.

CLARITROMICINA



$C_{38}H_{69}NO_{13}$ PM: 748,0 81103-11-9

Definición - Claritromicina es 6-*O*-Metileritromicina. Debe contener no menos de 96,0 por ciento y no más de 102,0 por ciento de $C_{38}H_{69}NO_{13}$, calculado sobre la sustancia anhidra y debe cumplir con las siguientes especificaciones.

Caracteres generales - Polvo cristalino blanco o casi blanco. Soluble en acetona; poco soluble en acetonitrilo, alcohol absoluto, metanol y solución reguladora de fosfatos entre pH 2 a 5; prácticamente insoluble en agua.

Sustancia de referencia - Claritromicina SR-FA.

CONSERVACIÓN

En envases de cierre perfecto.

ENSAYOS

Identificación

A - Absorción infrarroja <460>. *En Fase sólida.*

B - Examinar los cromatogramas obtenidos en *Valoración*. El tiempo de retención del pico principal en el cromatograma obtenido a partir de la *Preparación muestra* se debe corresponder con el obtenido con la *Preparación estándar*.

Determinación de la rotación óptica <170>

Rotación específica: Entre -94° y -102° , determinado a 20°C .

Solución muestra: 10 mg por ml, en cloruro de metileno.

Cristalinidad

Colocar partículas de Claritromicina en aceite mineral sobre un portaobjetos de vidrio. Examinar la mezcla empleando un microscopio óptico con luz polarizada: las partículas deben presentar birrefringencia y posiciones de extinción cuando se gira la platina del microscopio

Determinación del pH <250>

Entre 8,0 y 10,0, determinado sobre una suspensión 1 en 500 en una mezcla de agua y metanol (19:1).

Determinación de agua <120>

Titulación volumétrica directa. No más de 2,0 %.

Determinación del residuo de ignición <270>

No más de 0,2 %, humedeciendo el residuo carbonizado con 1 ml de ácido sulfúrico.

Sustancias relacionadas

Sistema cromatográfico, Solución A, Solución B y Fase móvil - Proceder según se indica en *Valoración*.

Diluyente - Acetonitrilo y agua (50:50).

Solución estándar A - Emplear la *Preparación estándar* obtenida en *Valoración*.

Solución estándar B - Transferir 5,0 ml de *Solución estándar A* a un matraz aforado de 100 ml, completar a volumen con *Diluyente* y mezclar.

Solución estándar C - Transferir 1,0 ml de *Solución estándar B* a un matraz aforado de 10 ml, completar a volumen con *Diluyente* y mezclar.

Solución muestra - Emplear la *Preparación muestra* obtenida en *Valoración*.

Aptitud del sistema (ver 100. *Cromatografía*) - Cromatografiar la *Solución estándar B* y registrar las respuestas según se indica en *Procedimiento*: el factor de asimetría para el pico de claritromicina no debe ser mayor de 1,7.

Procedimiento - Inyectar por separado en el cromatógrafo, volúmenes iguales (aproximadamente 10 μl) de la *Solución estándar C* y la *Solución muestra*, registrar los cromatogramas y medir las respuestas de todos los picos. El pico de claritromicina eluye aproximadamente a los 11 minutos. A partir del cromatograma obtenido con la *Solución muestra*, identificar las impurezas que pudieran estar presentes, por sus tiempos de retención relativos a claritromicina, según se indica a continuación:

Impureza	Tiempo de retención relativo
I	0,38
A	0,42
J	0,63
L	0,74
B	0,79
M	0,81
C	0,89
D	0,96
N	1,15
E	1,27
F	1,33
P	1,35

O	1,38
K	1,59
G	1,72
H	1,82

Calcular el porcentaje de cada impureza presente en la *Solución muestra*, en relación al pico principal en el cromatograma obtenido con la *Solución estándar C*. Corregir las respuestas de los picos correspondientes a impureza G e impureza H, empleando como factor de corrección *F* 0,27 y 0,15, respectivamente. No debe contener más de 1,0 % de ninguna impureza individual y no más de cuatro de ellas pueden ser mayores a 0,4 %. La suma de todos los picos no debe ser mayor de 3,5 %.

Límite de metales pesados <590>

Método II. No más de 0,002 %.

VALORACIÓN

Sistema cromatográfico - Emplear un equipo para cromatografía de líquidos con un detector ultravioleta ajustado a 205 nm, una columna de 10 cm × 4,6 mm con fase estacionaria constituida por octadecilsilano químicamente unido a partículas porosas de sílice de 3 a 10 µm de diámetro. La temperatura de la columna se debe mantener a 40 °C y el caudal debe ser aproximadamente 1,0 ml por minuto. Programar el cromatógrafo del siguiente modo:

Tiempo (minutos)	Solución A (%)	Solución B (%)	Etapas
0-32	75→40	25→60	Gradiente lineal
32-34	40	60	Isocrático
34-36	40→75	60→25	Gradiente lineal
36-42	75	25	Isocrático

Solución A - Disolver 4,76 g de fosfato monobásico de potasio en agua, ajustar a pH 4,4 con ácido fosfórico diluido 1 en 10 o hidróxido de potasio al 45 % p/v, según corresponda, y completar a 1 litro con agua. Filtrar.

Solución B - Acetonitrilo.

Fase móvil - Emplear mezclas variables de *Solución A* y *Solución B*, según se indica en *Sistema cromatográfico*. Hacer los ajustes necesarios (ver *Aptitud del sistema* en 100. *Cromatografía*).

Preparación estándar - Pesar exactamente alrededor de 75 mg de Claritromicina SR-FA, transferir a un matraz aforado de 50 ml, disolver con 25 ml de acetonitrilo, completar a volumen con agua y mezclar.

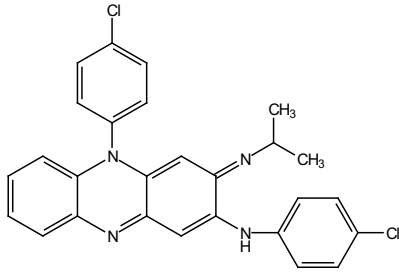
Preparación muestra - Pesar exactamente alrededor de 75 mg de Claritromicina, transferir a un

matraz aforado de 50 ml, disolver con 25 ml de acetonitrilo, completar a volumen con agua y mezclar.

Aptitud del sistema (ver 100. *Cromatografía*) - Cromatografiar la *Preparación estándar* y registrar las respuestas según se indica en *Procedimiento*: la desviación estándar relativa para inyecciones repetidas no debe ser mayor de 1,5 %.

Procedimiento - Inyectar por separado en el cromatógrafo, volúmenes iguales (aproximadamente 10 µl) de la *Preparación estándar* y la *Preparación muestra*, registrar los cromatogramas y medir las respuestas de los picos principales. Calcular la cantidad de C₃₈H₆₉NO₁₃ en la porción de Claritromicina en ensayo.

CLOFAZIMINA



$C_{27}H_{22}Cl_2N_4$ PM: 473,4 2030-63-9

Definición - Clofazimina es *N*,5-Bis(4-clorofenil)-3,5-dihidro-3-[(1-metiletil)imino]-2-fenacinamina. Debe contener no menos de 98,5 por ciento y no más de 101,5 por ciento de $C_{27}H_{22}Cl_2N_4$, calculado sobre la sustancia seca y debe cumplir con las siguientes especificaciones.

Caracteres generales - Cristales de color rojo oscuro. Funde aproximadamente a 217 °C, con descomposición. Soluble en benceno y cloroformo; moderadamente soluble en acetato de etilo, acetona y en alcohol; prácticamente insoluble en agua.

Presenta polimorfismo.

Sustancia de referencia - Clofazimina SR-FA.

CONSERVACIÓN

En envases inactivos de cierre perfecto, a temperatura ambiente.

ENSAYOS

Identificación

A - Absorción infrarroja <460>. *En solución*. Emplear una solución al 5% en cloruro de metileno.

B - Examinar los cromatogramas obtenidos en *Pureza cromatográfica*. El valor de R_f de la mancha principal en el cromatograma obtenido a partir de la *Solución muestra* debe ser similar al obtenido con la *Solución estándar A*.

Determinación del residuo de ignición <270>

No más de 0,1 %.

Pureza cromatográfica

Fase estacionaria - Emplear una placa para cromatografía en capa delgada (ver 100. *Cromatografía*) recubierta con gel de sílice para cromatografía con indicador de fluorescencia, de 0,25 mm de espesor.

Fase móvil - Cloruro de metileno y alcohol *n*-propílico (10:1).

Solución de amoníaco - Transferir 1 ml de hidróxido de amonio a un matraz aforado de

100 ml, completar a volumen con agua y mezclar. [NOTA: preparar esta solución en el día de su uso].

Solución estándar A - Disolver una cantidad exactamente pesada de Clofazimina SR-FA en cloruro de metileno y mezclar para obtener una solución de aproximadamente 0,5 mg por ml.

Solución estándar B - Diluir una porción de la *Solución estándar A* cuantitativamente con cloruro de metileno para obtener una solución de aproximadamente 0,25 mg por ml.

Solución estándar C - Diluir una porción de la *Solución estándar A* cuantitativamente con cloruro de metileno para obtener una solución de aproximadamente 0,1 mg por ml.

Solución muestra - Disolver una cantidad exactamente pesada de Clofazimina en cloruro de metileno para obtener una solución de aproximadamente 50 mg por ml.

Procedimiento - Exponer la placa a vapores de amoníaco durante 30 minutos suspendiendo la placa en una cámara cromatográfica que contenga aproximadamente 25 ml de *Solución de amoníaco* y evitando que la placa entre en contacto con el líquido. Aplicar por separado sobre la placa 5 µl de la *Solución muestra* y 5 µl de las *Soluciones estándar A, B y C*. Dejar secar las aplicaciones y desarrollar los cromatogramas hasta que el frente del solvente haya recorrido aproximadamente tres cuartas partes de la longitud de la placa. Retirar la placa de la cámara, marcar el frente del solvente y secar al aire. Examinar la placa bajo luz ultravioleta a 254 nm: ninguna mancha secundaria en el cromatograma obtenido a partir de la *Solución muestra* debe ser mayor en tamaño e intensidad que la mancha principal obtenida con la *Solución estándar A* (0,1 %) y la suma de las intensidades de las manchas secundarias en el cromatograma obtenido a partir de la *Solución muestra* no debe ser mayor de 2,0%.

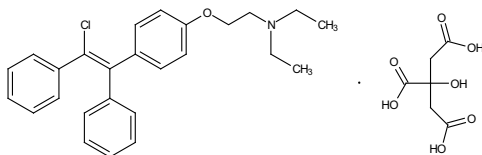
Pérdida por secado <680>

Secar a 105 °C durante 3 horas: no debe perder más de 0,5 % de su peso.

VALORACIÓN

Pesar exactamente alrededor de 300 mg de Clofazimina, transferir a un erlenmeyer y disolver en 5 ml de cloroformo con la ayuda de calor si fuera necesario. Agregar 20 ml de acetona y 5 ml de ácido acético glacial y titular con ácido perclórico 0,1 N (SV). Determinar el punto final potenciométricamente, empleando un electrodo de vidrio y un electrodo de calomel con una solución saturada de cloruro de potasio como puente salino y gel de agar como soporte. Realizar una determinación con un blanco y hacer las correcciones necesarias (ver 780. *Volumetría*). Cada ml de ácido perclórico 0,1 N equivale a 47,34 mg de $C_{27}H_{22}Cl_2N_4$.

CLOMIFENO, CITRATO DE



$C_{26}H_{28}ClNO \cdot C_6H_8O_7$ PM: 598,1 50-41-9

Definición - Citrato de Clomifeno es Citrato de 2-[4-(2-cloro-1,2-difeniletetil)fenoxi]-*N,N*-dietiletanamina. Debe contener no menos de 98,0 por ciento y no más de 102,0 por ciento de una mezcla de los isómeros geométricos *E* y *Z* de $C_{26}H_{28}ClNO \cdot C_6H_8O_7$, calculado sobre la sustancia anhidra. Debe contener no menos de 30,0 por ciento y no más de 50,0 por ciento del Isómero *Z*. Debe cumplir con las siguientes especificaciones.

Caracteres generales - Polvo blanco o amarillo pálido. Inodoro. Fácilmente soluble en metanol; moderadamente soluble en alcohol; poco soluble en agua y cloroformo; insoluble en éter.

Sustancias de referencia - Citrato de Clomifeno SR-FA. Impureza A de Clomifeno SR-FA: Clorhidrato de (*E,Z*)-2-[4-(1,2-difeniletetil)fenoxi]-*N,N*-dietiletanamina.

CONSERVACIÓN

En envases bien cerrados.

ENSAYOS

Identificación

A - Debe cumplir con los requisitos según se indica en 490. Identificación de bases orgánicas nitrogenadas.

B - Absorción ultravioleta <470>.

Solvente: ácido clorhídrico 0,1 N.

Concentración: 20 µg por ml.

C - Una solución debe responder a los ensayos para Citrato <410>.

Determinación de agua <120>

Titulación volumétrica directa. No más de 1,0 %.

Límite de metales pesados <590>

Método II. No más de 0,002 %.

Contenido de isómero *Z*

Sistema cromatográfico, *Fase móvil*, *Preparación estándar*, *Solución de resolución* y *Aptitud del sistema* - Proceder según se indica en *Valoración*.

Solución muestra - Emplear la *Preparación muestra* según se indica en *Valoración*.

Procedimiento - Inyectar en el cromatógrafo aproximadamente 50 µl de Solución muestra, registrar el cromatograma y medir las respuestas de los picos principales. Calcular el porcentaje de isómero *Z* en la porción de Citrato de Clomifeno en ensayo, relacionando la respuesta del pico de isómero *Z* con la suma de las respuestas de todos los picos. No debe contener menos de 30,0 ni más de 50,0 % de isómero *Z*.

Sustancias relacionadas

Fase móvil y *Solución de resolución* - Proceder según se indica en *Valoración*.

Sistema cromatográfico - Emplear un equipo para cromatografía de líquidos con un detector ultravioleta ajustado a 290 nm y una columna de 25 cm × 4,6 mm con fase estacionaria constituida por butilsilano químicamente unido a partículas porosas de sílice de 5 a 10 µm de diámetro. El caudal debe ser de aproximadamente 1,0 ml por minuto.

Solución estándar - Disolver una cantidad exactamente pesada de Citrato de Clomifeno SR-FA en Fase móvil y diluir cuantitativamente y en etapas, si fuera necesario, con Fase móvil para obtener una solución de aproximadamente 1,0 µg por ml.

Solución muestra - Emplear la *Preparación muestra* según se indica en *Valoración*.

Aptitud del sistema (ver 100. *Cromatografía*) - Cromatografiar la *Solución de resolución* y registrar las respuestas de los picos según se indica en *Procedimiento*: los tiempos de retención relativos deben ser aproximadamente 0,9 para la impureza A de clomifeno, 1,0 para el isómero *Z* y 1,2 para el isómero *E*; la resolución, *R* entre la impureza A de clomifeno y el isómero *Z* del citrato de clomifeno no debe ser menor de 1,0; la resolución *R* entre el isómero *Z* y el isómero *E* no debe ser menor de 1,5. Cromatografiar la *Solución estándar* y registrar las respuestas de los picos según se indica en *Procedimiento*: la eficiencia de la columna no debe ser menor de 2.000 platos teóricos para el isómero *E*; el factor de asimetría para el pico del isómero *E* no debe ser mayor de 3; la desviación estándar relativa de la respuesta de ambos isómeros para inyecciones repetidas no debe ser mayor de 2,0 %.

Procedimiento - Inyectar en el cromatógrafo aproximadamente 50 µl de la *Solución muestra*, registrar el cromatograma y medir las respuestas de los picos. Calcular el porcentaje de cada impureza, en la porción de Citrato de Clomifeno en ensayo, relacionando la respuesta del pico de cada impureza individual con la suma de todos los picos. No debe

contener más de 2,0 % de impureza A de clomifeno ni más de 0,5 % de ninguna impureza individual y la suma de todas las impurezas no debe ser mayor de 2,0 %.

Impurezas orgánicas volátiles <520>

Método III.

Solvente: dimetilsulfóxido.

VALORACIÓN

[NOTA :emplear material de vidrio inactínico].

Sistema cromatográfico - Emplear un equipo para cromatografía de líquidos con un detector ultravioleta ajustado a 233 nm y una columna de 25 cm × 4,6 mm con fase estacionaria constituida por butilsilano químicamente unido a partículas porosas de sílice de 5 a 10 µm de diámetro. El caudal debe ser de aproximadamente 1,0 ml por minuto.

Fase móvil - Metanol, agua y trietilamina (55:45:0,3). Ajustar con ácido fosfórico a pH 2,5. Filtrar y desgasificar. Hacer los ajustes necesarios (ver *Aptitud del sistema* en 100. *Cromatografía*).

Solución de resolución - Disolver cantidades exactamente pesadas de Impureza A de Clomifeno SR-FA y de Citrato de Clomifeno SR-FA en *Fase móvil* para obtener una solución de aproximadamente 0,002 y 0,05 mg por ml, respectivamente.

Preparación estándar - Disolver una cantidad exactamente pesada de Citrato de Clomifeno SR-FA en *Fase móvil* y diluir con *Fase móvil* cuantitativamente y en etapas, si fuera necesario, para obtener una solución de aproximadamente 0,05 mg por ml.

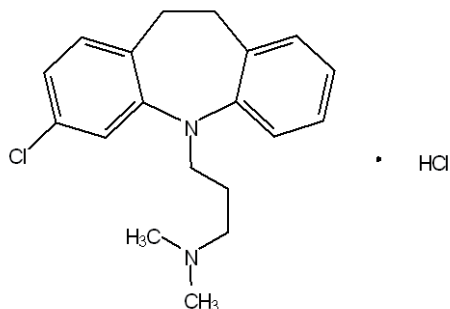
Preparación muestra - Transferir aproximadamente 50 mg de Citrato de Clomifeno exactamente pesados a un matraz aforado de 100 ml, disolver en *Fase móvil*, completar a volumen con *Fase móvil* y mezclar. Transferir 10,0 ml de esta solución a un matraz aforado de 100 ml, completar a volumen con *Fase móvil* y mezclar.

Aptitud del sistema (ver 100. *Cromatografía*) - Cromatografiar la *Solución de resolución* y registrar las respuestas de los picos según se indica en *Procedimiento*: los tiempos de retención relativos deben ser aproximadamente 0,9 para la impureza A de clomifeno, 1,0 para el isómero Z y 1,2 para el isómero E; la resolución R entre la impureza A de clomifeno y el isómero Z no debe ser menor de 1,0; la resolución R entre el isómero Z y el isómero E no debe ser menor de 1,5. Cromatografiar la *Preparación estándar* y registrar las respuestas de los picos según se indica en *Procedimiento*: la eficiencia de la columna no debe ser menor de

2.000 platos teóricos para el isómero E; el factor de asimetría para el pico del isómero E no debe ser mayor de 3; la desviación estándar relativa de la respuesta de ambos isómeros para inyecciones repetidas no debe ser mayor de 2,0 %.

Procedimiento - Inyectar por separado en el cromatógrafo volúmenes iguales (aproximadamente 50 µl) de la *Preparación estándar* y la *Preparación muestra*, registrar los cromatogramas y medir las respuestas de los picos principales. Calcular la cantidad de Citrato de 2-[4-(2-cloro-1,2-difeniletetil)fenoxi]-N,N-dietiletanamina en la porción de Citrato de Clomifeno en ensayo, a partir de las sumas de las respuestas de los picos de los isómeros E y Z en la *Preparación muestra* y la *Preparación estándar*.

CLOMIPRAMINA, CLORHIDRATO DE



$C_{19}H_{23}ClN_2 \cdot HCl$ PM: 351,3 17321-77-6

Definición - Clorhidrato de Clomipramina es Monoclorhidrato de 3-cloro-5-[3-(dimetilamino)propil]-10,11-dihidro-5H-dibenz[*b,f*]azepina. Debe contener no menos de 99,0 por ciento y no más de 101,0 por ciento de $C_{19}H_{23}ClN_2 \cdot HCl$, calculado sobre la sustancia seca y debe cumplir con las siguientes especificaciones.

Caracteres generales - Polvo cristalino blanco o ligeramente amarillo, algo higroscópico. Fácilmente soluble en agua y cloruro de metileno; soluble en alcohol; prácticamente insoluble en éter.

Presenta polimorfismo.

Sustancia de referencia - Clorhidrato de Clomipramina SR-FA.

CONSERVACIÓN

En envases de cierre perfecto.

ENSAYOS

Identificación

A - Absorción infrarroja <460>. *En fase sólida.*

B - Examinar los cromatogramas obtenidos en *Pureza cromatográfica*. La mancha principal en el cromatograma obtenido a partir de la *Solución muestra B* se debe corresponder en valor de R_f , intensidad y tamaño, a la mancha principal obtenida con la *Solución estándar A*.

C - Disolver 50 mg de Clorhidrato de Clomipramina en 5 ml de agua y agregar 1 ml de amoníaco (SR). Mezclar, dejar reposar durante 5 minutos y filtrar. Acidificar el filtrado con ácido nítrico diluido y agregar 3 gotas de nitrato de plata (SR): debe responder al ensayo para *Cloruro* <410>.

Determinación del punto de fusión <260>

Entre 191 y 195 °C.

Determinación del pH <250>

Entre 3,5 y 5,0; determinado sobre una solución de aproximadamente 100 mg por ml en agua.

Determinación del residuo de ignición <270>

No más de 0,1 %.

Límite de metales pesados <590>

Método II. No más de 0,002 %.

Pérdida por secado <680>

Secar a 105 °C durante 2 horas: no debe perder más de 0,5 % de su peso.

Pureza cromatográfica

[NOTA: preparar las soluciones en el momento de su uso y protegerlas de la luz].

Fase estacionaria - Emplear una placa para cromatografía en capa delgada (ver 100. *Cromatografía*) recubierta con gel de sílice para cromatografía, de 0,25 mm de espesor.

Fase móvil - Acetato de etilo, acetona y amoníaco concentrado (75:25:5).

Solución muestra A - Disolver 100 mg de Clorhidrato de Clomipramina en metanol y diluir con el mismo solvente a 5 ml.

Solución muestra B - Diluir 1 ml de la *Solución muestra A* con metanol a 10 ml.

Solución estándar A - Disolver 20 mg de Clorhidrato de Clomipramina SR-FA en metanol y diluir con el mismo solvente a 10 ml.

Solución estándar B - Disolver 20 mg de *Clorhidrato de Imipramina* en metanol y diluir con el mismo solvente a 100 ml.

Solución estándar C - Diluir 1 ml de la *Solución muestra B* con metanol a 50 ml.

Solución estándar D - Diluir 1 ml de la *Solución estándar B* con metanol a 5 ml. A 1 ml de esta solución, agregar 1 ml de la *Solución estándar C*.

Revelador - Preparar una solución de dicromato de potasio al 0,5 % en una solución de ácido sulfúrico al 20 %.

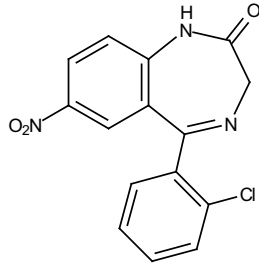
Procedimiento - Aplicar por separado sobre la placa 5 μ l de las *Soluciones muestra A* y *B* y 5 μ l de las *Soluciones estándar A, B, C* y *D*. Dejar secar las aplicaciones y desarrollar los cromatogramas hasta que el frente del solvente haya recorrido aproximadamente tres cuartas partes de la longitud de la placa. Retirar la placa de la cámara, marcar el frente del solvente y dejar secar al aire. Pulverizar sobre la placa con *Revelador*. Examinar la placa inmediatamente. La mancha correspondiente a imipramina en el cromatograma obtenido a partir de la *Solución muestra A* debe ser menos intensa que la obtenida con la *Solución estándar B* (1,0 %). Ninguna mancha secundaria, a excepción de la mancha principal y de la mancha correspondiente a la imipramina, debe ser más intensa que la obtenida

con la *Solución estándar C* (0,2 %). El ensayo sólo es válido si el cromatograma obtenido con la *Solución estándar D* presenta dos manchas principales completamente separadas.

VALORACIÓN

Pesar exactamente alrededor de 250 mg de Clorhidrato de Clomipramina, disolver en 50 ml de alcohol y agregar 1 ml de ácido clorhídrico 0,1 N. Titular con hidróxido de sodio 0,1 N (SV), determinando el punto final potenciométricamente. Registrar el volumen agregado entre los dos puntos de inflexión. Realizar una determinación con un blanco y hacer las correcciones necesarias (ver 780. *Volumetría*). Cada ml de hidróxido de sodio 0,1 N equivale a 35,13 mg de $C_{19}H_{23}ClN_2 \cdot HCl$.

CLONAZEPAM



$C_{15}H_{10}ClN_3O_3$ PM: 315,7 1622-61-3

Definición - Clonazepam es 5-(2-Clorofenil)-1,3-dihidro-7-nitro-2H-1,4-benzodiazepin-2-ona. Debe contener no menos de 99,0 por ciento y no más de 101,0 por ciento de $C_{15}H_{10}ClN_3O_3$, calculado sobre la sustancia seca y debe cumplir con las siguientes especificaciones.

Caracteres generales - Polvo amarillo claro. Funde aproximadamente a 239 °C. Moderadamente soluble en acetona y cloroformo; poco soluble en alcohol y éter; insoluble en agua.

Sustancias de referencia - Clonazepam SR-FA. Impureza B de Clonazepam SR-FA: 3-Amino-4-(2-clorofenil)-6-nitroquinolin-2(1H)-ona.

CONSERVACIÓN

En envases inactivos de cierre perfecto.

ENSAYOS

Identificación

A - Absorción infrarroja <460>. *En fase sólida.*

Determinación del punto de fusión <260>

Entre 237 y 240 °C.

Pérdida por secado <680>

Secar a 105 °C durante 4 horas: no debe perder más de 0,5 % de su peso.

Determinación del residuo de ignición <270>

No más de 0,1 %.

Límite de metales pesados <590>

Método II. No más de 0,002 %.

Sustancias relacionadas

Sistema cromatográfico - Emplear un equipo para cromatografía de líquidos con un detector ultravioleta ajustado a 254 nm y una columna de 15 cm × 4,6 mm con fase estacionaria constituida por octilsilano químicamente unido a partículas de sílice totalmente porosas de 5 µm de diámetro. El

caudal debe ser aproximadamente 1,0 ml por minuto.

Solución reguladora - Pesar exactamente alrededor de 6,6 g de fosfato dibásico de amonio anhidro, transferir a un matraz de 1 litro y disolver en 950 ml de agua. Ajustar a pH 8,0 con ácido fosfórico 1 N o hidróxido de sodio 1 N, completar a volumen con agua y mezclar.

Fase móvil - Solución reguladora, metanol y tetrahidrofurano (48:42:10). Filtrar y desgasificar. Hacer los ajustes necesarios (ver 100. *Cromatografía*)

Diluyente - Agua, metanol y tetrahidrofurano (48:42:10).

Solución estándar A - Transferir 1,0 ml de la *Preparación muestra* a un matraz aforado de 100 ml, disolver y completar a volumen con *Diluyente*. Transferir 1,0 ml de ésta solución a un matraz aforado de 10 ml y completar a volumen con el mismo solvente.

Solución estándar B - Pesar exactamente alrededor de 5 mg de Clonazepam y 5 mg de *Flunitrazepam*, transferir a un matraz aforado de 100 ml, disolver y completar a volumen con *Diluyente*.

Solución estándar C - Pesar exactamente alrededor de 0,5 mg de Impureza B de Clonazepam SR-FA, transferir a un matraz aforado de 10 ml, disolver y completar a volumen con *Diluyente*. Transferir 1 ml de esta solución a un matraz aforado de 100 ml, disolver y completar a volumen con el mismo solvente.

Solución muestra - Pesar exactamente alrededor de 100 mg de Clonazepam, transferir a un matraz aforado de 20 ml y completar a volumen con Metanol. Transferir 1 ml de ésta solución a un matraz aforado de 10 ml y completar a volumen con *Diluyente*.

Aptitud del sistema (ver 100. *Cromatografía*) - Cromatografiar la *Solución estándar B* y registrar las respuestas de los picos según se indica en *Procedimiento*: los tiempos de retención relativos deben ser aproximadamente 2,1 para impureza B, 2,4 para impureza A ((2-amino-5-nitrofenil)(2-clorofenil)metanona) y 1,0 para clonazepam; la resolución *R* entre los picos de flunitrazepam y clonazepam no debe ser menor de 1,8.

Procedimiento - Inyectar por separado en el cromatógrafo volúmenes iguales (aproximadamente 10 µl) de la *Solución estándar A*, *Solución estándar B* y la *Solución muestra*, registrar los cromatogramas durante tres veces el tiempo de retención del clonazepam y medir las respuestas de todos los picos. El tiempo de retención del pico principal en el cromatograma obtenido a partir de la *Solución muestra* debe ser de aproximadamente 7 minutos. En el cromatograma obtenido a partir de la *Solución*

muestra, la respuesta del pico correspondientes a la impureza A de clonazepam no debe ser mayor que la respuesta del pico principal obtenido con la *Solución estándar A* (0,1 %), la respuesta del pico correspondientes a la impureza B de clonazepam no debe ser mayor que la respuesta del pico principal obtenido con la *Solución estándar C* (0,1 %), y a excepción del pico principal, la respuesta de ningún pico debe ser mayor que la respuesta del pico principal en el cromatograma obtenido con la *Solución estándar A* (0,1 %). A excepción del pico principal, la suma de las respuestas de todos los picos no debe ser mayor que dos veces la respuesta del pico principal obtenido con la *Solución estándar A* (0,2 %). Ignorar cualquier pico con una respuesta 0,5 veces menor a la del pico principal obtenido con la *Solución estándar A* (0,05 %).

Impurezas orgánicas volátiles <520>

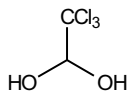
Método III.

Solvente: Dimetilsulfóxido.

VALORACIÓN

Pesar exactamente 275 mg de Clonazepam, disolver en 50 ml de ácido acético glacial y titular con ácido perclórico 0,1 M (SV), determinando el punto final potenciométricamente. Realizar una determinación con un blanco y hacer las correcciones necesarias (ver 780. *Volumetría*). Cada ml de ácido perclórico 0,1 M equivale a 31,57 mg de $C_{15}H_{10}ClN_3O_3$.

CLORAL, HIDRATO DE



$C_2H_3Cl_3O_2$

PM: 165,4

302-17-0

Definición - Hidrato de Cloral es 2,2,2-tricloro-1,1-etanodiol. Debe contener no menos de 99,5 por ciento y no más de 102,5 por ciento de $C_2H_3Cl_3O_2$, calculado sobre la sustancia seca y debe cumplir con las siguientes especificaciones.

Caracteres generales - Cristales incoloros, transparentes o blancos. Funde aproximadamente a 55 °C y se volatiliza lentamente cuando se expone al aire. Muy soluble en agua y en aceites fijos; fácilmente soluble en alcohol, cloroformo y éter.

CONSERVACIÓN

En envases de cierre perfecto.

ENSAYOS

Identificación

Preparar una solución de Hidrato de Cloral de aproximadamente 1 mg por ml. Transferir 1 ml de esta solución a un erlenmeyer de 125 ml y diluir a aproximadamente 10 ml con agua. Agregar 10 ml de solución de ioduro de 1-etilquinadino 15 en 1.000, previamente filtrada. Agregar 60 ml de alcohol isopropílico, 5 ml de solución de monoetanolamina 0,1 M y 15 ml de agua. Mezclar y calentar en un baño de agua a 60 °C durante 15 minutos: se debe producir una coloración azul.

Acidez

Una solución 1 en 20 de Hidrato de Cloral no debe enrojecer inmediatamente el papel de tornasol azul humedecido.

Determinación del residuo de ignición <270>

No más de 0,1 %.

Límite de cloruro y sulfato <560>

Cloruro - A una solución 1 en 10 de Hidrato de Cloral en alcohol, agregar unas gotas de nitrato de plata (SR): cualquier opalescencia producida no debe ser mayor que la que corresponde a 0,10 ml de ácido clorhídrico 0,020 N (0,007 %).

Ensayo de sustancias fácilmente carbonizables <350>

Agitar 500 mg de Hidrato de Cloral con 5 ml de ácido sulfúrico (SR) a intervalos de 5 minutos durante 1 hora, en una probeta con tapón de vidrio

previamente enjuagada con ácido sulfúrico (SR) y transferir la mezcla a un tubo de Nessler: el color de la solución no debe ser más intenso que el de la *Solución de comparación P*.

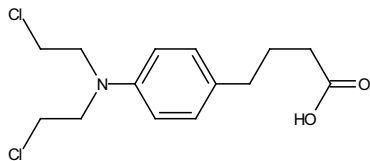
Impurezas orgánicas volátiles <520>

Método I.

VALORACIÓN

Pesar exactamente alrededor de 4,0 g de Hidrato de Cloral, disolver en 10 ml de agua, agregar 30,0 ml de hidróxido de sodio 1 N (SV) y dejar la mezcla en reposo durante 2 minutos. Agregar unas gotas de fenolftaleína (SR) y titular el álcali residual inmediatamente con ácido sulfúrico 1 N (SV). Realizar una determinación con un blanco y hacer las correcciones necesarias (ver 780. *Volumetría*). Cada ml de hidróxido de sodio 1 N equivale a 165,4 mg de $C_2H_3Cl_3O_2$.

CLORAMBUCILO



$C_{14}H_{19}Cl_2NO_2$ PM: 304,2 305-03-3

Definición - Clorambucilo es Ácido 4-[bis(2-cloroetil)amino]bencenobutanoico. Debe contener no menos de 98,5 por ciento y no más de 101,0 por ciento de $C_{14}H_{19}Cl_2NO_2$, calculado sobre la sustancia anhidra y debe cumplir con las siguientes especificaciones.

Caracteres generales - Polvo ligeramente granular casi blanco. Fácilmente soluble en acetona; soluble en álcalis diluidos; muy poco soluble en agua.

Sustancia de referencia - Clorambucilo SR-FA.

CONSERVACIÓN

En envases inactínicos de cierre perfecto.

Precaución - Evitar la inhalación y el contacto con la piel.

ENSAYOS

Identificación

A - Absorción infrarroja <460>. *En solución*. Emplear una solución de Clorambucilo 1 en 125, en disulfuro de carbono y una celda de 1 mm.

B - Disolver 50 mg de Clorambucilo en 5 ml de acetona y diluir con agua a 10 ml. Agregar 1 gota de ácido nítrico al 12,5 % p/v y 4 gotas de nitrato de plata (SR): no se debe observar opalescencia de inmediato (ausencia de ion cloruro). Calentar la solución en un baño de vapor: debe aparecer opalescencia (presencia de cloro ionizable).

Determinación del punto de fusión <260>

Entre 65 y 69 °C.

Determinación de agua <120>

Titulación volumétrica directa. No más de 0,5 %.

Determinación del residuo de ignición <270>

No más de 0,1 %.

Sustancias relacionadas

[NOTA: realizar todas las operaciones tan rápidamente como sea posible, evitando la exposición a la luz. Preparar las soluciones inmediatamente antes de su uso.]

Fase estacionaria - Emplear una placa para cromatografía en capa delgada (ver 100. *Cromatografía*) recubierta con gel de sílice para cromatografía con indicador de fluorescencia, de 0,25 mm de espesor.

Fase móvil - Tolueno, metanol, heptano y metilacetona (40:25:20:20).

Solución muestra - Disolver 200 mg de Clorambucilo en acetona y diluir a 10 ml con el mismo solvente.

Solución estándar A - Diluir 1 ml de *Solución muestra* a 50 ml con acetona.

Solución estándar B - Diluir 25 ml de *Solución muestra* a 100 ml con acetona.

Procedimiento - Aplicar por separado sobre la placa 5 µl de la *Solución muestra* y 5 µl de las *Soluciones estándar A* y *B*. Dejar secar las aplicaciones y desarrollar los cromatogramas hasta que el frente del solvente haya recorrido aproximadamente la mitad de la longitud de la placa. Retirar la placa de la cámara, marcar el frente del solvente y dejar secar. Examinar la placa bajo luz ultravioleta a 254 nm: a excepción de la mancha principal en el cromatograma obtenido a partir de la *Solución muestra*, ninguna mancha debe ser más intensa que la obtenida con la *Solución estándar A* (2,0 %) y sólo una de ellas puede ser más intensa que la obtenida con la *Solución estándar B* (0,5 %).

Impurezas orgánicas volátiles <520>

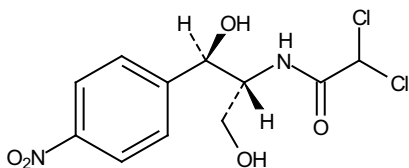
Método III.

Solvente: dimetilsulfóxido.

VALORACIÓN

Pesar exactamente alrededor de 200 mg de Clorambucilo, disolver en 10 ml de acetona, agregar 10 ml de agua y titular con hidróxido de sodio 0,1 N (SV), empleando fenolftaleína (SR) como indicador. Realizar una determinación con un blanco y hacer las correcciones necesarias (ver 780. *Volumetría*). Cada ml de hidróxido de sodio 0,1 N equivale a 30,42 mg de $C_{14}H_{19}Cl_2NO_2$.

CLORANFENICOL



$C_{11}H_{12}Cl_2N_2O_5$ PM: 323,1 56-75-7

Definición - Cloranfenicol es [R-(R*,R*)]-2,2-Dicloro-N-[2-hidroxi-1-(hidroximetil)-2-(4-nitrofenil)etil]acetamida. Debe contener no menos de 97,0 por ciento y no más de 103,0 por ciento de $C_{11}H_{12}Cl_2N_2O_5$ y debe cumplir con las siguientes especificaciones.

Caracteres generales - Polvo cristalino, cristales, agujas o escamas alargadas blanco, blanco-grisáceo o blanco-amarillento. Sus soluciones son prácticamente neutras al tornasol. La solución en etanol es dextrorrotatoria y en acetato de etilo es levorrotatoria. Fácilmente soluble en acetato de etilo, acetona, alcohol y propilenglicol; poco soluble en agua.

Presenta polimorfismo.

Sustancia de referencia - Cloranfenicol SR-FA.

CONSERVACIÓN

En envases de cierre perfecto.

ENSAYOS

Identificación

A - Absorción infrarroja <460>. Proceder según se indica en *Identificación por medio de espectros de referencia*.

B - Examinar los cromatogramas obtenidos en *Valoración*. El tiempo de retención del pico principal en el cromatograma obtenido a partir de la *Preparación muestra* se debe corresponder con el obtenido con la *Preparación estándar*.

Determinación de la rotación óptica <170>

Rotación específica: Entre + 17,0° y + 20,0°.

Solución muestra: 50 mg por ml, en alcohol absoluto. [NOTA: no secar la muestra].

Determinación del pH <250>

Entre 4,5 y 7,5, determinado sobre una suspensión acuosa de aproximadamente 25 mg por ml.

Determinación del punto de fusión <260>

Entre 149 y 153 °C.

Cristalinidad

Colocar partículas de Cloranfenicol en aceite mineral, sobre un portaobjetos de vidrio. Examinar la mezcla empleando un microscopio óptico con luz polarizada: las partículas deben presentar birrefringencia y posiciones de extinción cuando se gira la platina del microscopio.

Pureza cromatográfica

Fase estacionaria - Emplear una placa para cromatografía en capa delgada (ver 100. *Cromatografía*) recubierta con gel de sílice para cromatografía con indicador de fluorescencia, de 0,25 mm de espesor.

Fase móvil - Cloroformo, metanol y ácido acético glacial (79:14:7).

Solución madre del estándar - Preparar una solución de Cloranfenicol SR-FA en metanol de aproximadamente 10 mg por ml.

Solución estándar A - Diluir una porción de la *Solución madre del estándar* cuantitativamente con metanol para obtener una solución de aproximadamente 100 µg por ml.

Solución estándar B - Diluir una porción de la *Solución madre del estándar* cuantitativamente con metanol para obtener una solución de aproximadamente 50 µg por ml.

Solución muestra - Disolver una cantidad exactamente pesada de Cloranfenicol en metanol para obtener una solución de aproximadamente 10 mg por ml.

Procedimiento - Aplicar por separado sobre la placa 20 µl de la *Solución muestra* y 20 µl de las *Soluciones estándar A* y *B*. Dejar secar las aplicaciones y desarrollar los cromatogramas hasta que el frente del solvente haya recorrido aproximadamente tres cuartas partes de la longitud de la placa. Retirar la placa de la cámara, marcar el frente del solvente, dejar secar al aire y examinar bajo luz ultravioleta a 254 nm: a excepción de la mancha principal en el cromatograma obtenido a partir de la *Solución muestra*, ninguna mancha debe ser mayor en tamaño o intensidad a la mancha principal en el cromatograma obtenido con la *Solución estándar A* (1 %); y la suma de las intensidades de todas las manchas, con excepción de la mancha principal, no debe ser mayor de 2 %.

Ensayos de esterilidad <370>

Cuando en el rótulo se indique que el Cloranfenicol es estéril, debe cumplir con los requisitos según se indica en *Método de Filtración por membrana*, empleando 1 g de Cloranfenicol.

Ensayo de endotoxinas bacterianas <330>

Cuando en el rótulo se indique que el Cloranfenicol es estéril, no debe contener más de 0,2 Unidades de Endotoxina por mg de Cloranfenicol.

VALORACIÓN

Sistema cromatográfico - Emplear un equipo para cromatografía de líquidos con un detector ultravioleta ajustado a 280 nm y una columna de 10 cm × 4,6 mm con fase estacionaria constituida por octadecilsilano químicamente unido a partículas porosas de sílice de 5 µm de diámetro. El caudal debe ser aproximadamente 1,0 ml por minuto.

Fase móvil - Agua, metanol y ácido acético glacial (55:45:0,1). Filtrar y desgasificar. Hacer los ajustes necesarios (ver *Aptitud del sistema* en 100. *Cromatografía*).

Preparación estándar - Disolver una cantidad exactamente pesada de Cloranfenicol SR-FA en *Fase móvil* y diluir cuantitativamente y en etapas, si fuera necesario, con *Fase móvil* para obtener una solución de aproximadamente 80 µg por ml. Filtrar una porción de esta solución a través de una membrana de 0,5 µm o de porosidad menor y emplear el filtrado transparente.

Preparación muestra - Pesar exactamente alrededor de 200 mg de Cloranfenicol, transferir a un matraz aforado de 100 ml, disolver con *Fase móvil*, completar a volumen con el mismo solvente y mezclar. Transferir 4,0 ml de esta solución a un matraz aforado de 100 ml, completar a volumen con *Fase móvil* y mezclar. Filtrar una porción de esta solución a través de una membrana de 0,5 µm o de porosidad menor y emplear el filtrado transparente.

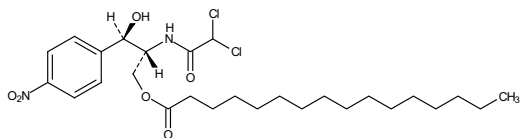
Aptitud del sistema (ver 100. *Cromatografía*) - Cromatografiar la *Preparación estándar* y registrar las respuestas de los picos según se indica en *Procedimiento*: la eficiencia de la columna determinada para el pico de cloranfenicol no debe ser menor de 1.800 platos teóricos; el factor de asimetría no debe ser mayor de 2,0; la desviación estándar relativa para inyecciones repetidas no debe ser mayor de 1,0 %.

Procedimiento - Inyectar por separado en el cromatógrafo volúmenes iguales (aproximadamente 10 µl) de la *Preparación estándar* y la *Preparación muestra*, registrar los cromatogramas y medir las respuestas de los picos principales. Calcular la cantidad de C₁₁H₁₂Cl₂N₂O₅ en la porción de Cloranfenicol en ensayo.

ROTULADO

Cuando el Cloranfenicol esté destinado a la preparación de formas farmacéuticas inyectables, indicar en el rótulo que es estéril.

CLORANFENICOL, PALMITATO DE



$C_{27}H_{42}Cl_2N_2O_6$

PM: 561,6

530-43-8

Definición - Palmitato de Cloranfenicol es Palmitato de [R-(R*,R*)]-2,2-dicloro-N-[2-hidroxi-1-(hidroximetil)-2-(4-nitrofenil)etil]acetamida.

Debe contener no menos de 98,0 por ciento y no más de 102,0 por ciento de $C_{27}H_{42}Cl_2N_2O_6$, calculado sobre la sustancia seca y debe cumplir con las siguientes especificaciones.

Caracteres generales - Polvo cristalino blanco, untuoso al tacto. Fácilmente soluble en acetona y cloroformo; soluble en éter; moderadamente soluble en alcohol; muy poco soluble en éter de petróleo; insoluble en agua.

Presenta polimorfismo; la forma termodinámicamente estable tiene una biodisponibilidad reducida cuando se administra por vía oral.

Sustancias de referencia - Cloranfenicol SR-FA. Isómero del Palmitato de Cloranfenicol SR-FA. Dipalmitato de Cloranfenicol SR-FA.

CONSERVACIÓN

En envases inactivos de cierre perfecto.

ENSAYOS

Identificación

A - Aplicar la siguiente técnica cromatográfica.

Fase estacionaria - Emplear una placa para cromatografía en capa delgada (ver 100. *Cromatografía*) recubierta con gel de sílice para cromatografía con indicador de fluorescencia, de 0,25 mm de espesor.

Fase móvil - Alcohol y acetato de amonio al 10 % (70:30).

Solución muestra - Disolver 50 mg de Palmitato de Cloranfenicol en una mezcla de 1 ml de hidróxido de sodio 1 N y 5 ml de acetona y dejar reposar durante 30 minutos. Agregar 1,1 ml de ácido clorhídrico 1 N y 3 ml de acetona.

Solución estándar A - Disolver 10 mg de Cloranfenicol SR-FA en acetona y diluir a 5 ml con el mismo solvente.

Solución estándar B - Disolver 10 mg de ácido palmítico en acetona y diluir a 5 ml con el mismo solvente.

Solución estándar C - Disolver 10 mg de Palmitato de Cloranfenicol en acetona y diluir a 5 ml con el mismo solvente.

Revelador - Una solución alcohólica de diclorofluoresceína al 0,02 % y rodamina B al 0,01 %.

Procedimiento - Aplicar por separado sobre la placa 4 μ l de la *Solución muestra* y 4 μ l de las *Soluciones estándar A, B y C*. Desarrollar los cromatogramas hasta que el frente del solvente haya recorrido aproximadamente tres cuartas partes de la longitud de la placa. Retirar la placa de la cámara, marcar el frente del solvente y dejar secar al aire. Pulverizar sobre la placa con *Revelador*, dejar secar al aire y examinar bajo luz ultravioleta a 254 nm: el cromatograma obtenido a partir de la *Solución muestra* debe presentar tres manchas que deben corresponder en valor de R_f a las manchas principales en los cromatogramas obtenidos a partir de las *Soluciones estándar A, B y C*.

B - Disolver 200 mg de Palmitato de Cloranfenicol en 2 ml de piridina, agregar 2 ml de solución de hidróxido de potasio al 10 % y calentar en baño de agua: se debe desarrollar color rojo.

Determinación del punto de fusión <260>

Entre 87 y 95 °C.

Determinación de la rotación óptica <170>

Rotación específica: Entre +21° y +25°.

Solución muestra: 50 mg por ml, en alcohol absoluto. [NOTA: no secar la muestra.]

Cristalinidad

Colocar partículas de Palmitato de Cloranfenicol en aceite mineral, sobre un portaobjetos de vidrio. Examinar la mezcla empleando un microscopio óptico con luz polarizada: las partículas deben presentar birrefringencia y posiciones de extinción cuando se gira la platina del microscopio.

Acidez

Disolver 1,0 g de Palmitato de Cloranfenicol, por calentamiento a 35 °C, con 5 ml de una mezcla de alcohol al 80 % y éter (1:1), previamente neutralizada empleando fenolftaleína (SR) como indicador. Titular con hidróxido de sodio 0,1 N (SV), empleando fenolftaleína (SR) como indicador, hasta que agitando suavemente aparezca color rosado que persista durante no menos de 30 segundos: no se deben consumir más de 0,4 ml.

Cloranfenicol libre

Disolver 1,0 g de Palmitato de cloranfenicol SR-FA calentando suavemente en 80 ml de xileno. Enfriar, transferir a una ampolla de decantación y agitar con tres porciones de 15 ml de agua. Diluir los extractos acuosos combinados a 50 ml con agua y agitar con 10 ml de tolueno. Dejar separar las fases y descartar la orgánica. Centrifugar

una porción de la fase acuosa y medir la absorbancia, en celdas de 1 cm, a la longitud de onda de máxima absorción, aproximadamente 278 nm, con un espectrofotómetro, empleando una solución tratada del mismo modo que la muestra pero sin el agregado de esta, como blanco. Calcular la cantidad de cloranfenicol libre en ppm por la fórmula siguiente:

$$10^4 A / 5,96$$

en la cual A es la absorbancia de la solución en ensayo: no debe contener más de 450 ppm.

Sustancias relacionadas

Fase estacionaria - Emplear una placa para cromatografía en capa delgada (ver 100. *Cromatografía*) recubierta con gel de sílice para cromatografía con indicador de fluorescencia, de 0,25 mm de espesor.

Fase móvil - Ciclohexano, cloroformo y metanol (50:40:10).

Solución muestra - Disolver 100 mg de Palmitato de Cloranfenicol en acetona y diluir a 10 ml con el mismo solvente.

Solución estándar A - Disolver 20 mg del Isómero de Palmitato de Cloranfenicol SR-FA en acetona y diluir a 10 ml con el mismo solvente. Diluir 1 ml de esta solución a 10 ml con acetona.

Solución estándar B - Disolver 20 mg de Dipalmitato de Cloranfenicol SR-FA en acetona y diluir a 10 ml con el mismo solvente. Diluir 1 ml de esta solución a 10 ml con acetona.

Solución estándar C - Disolver 5 mg de Cloranfenicol SR-FA en acetona y diluir a 10 ml con el mismo solvente. Diluir 1 ml de esta solución a 10 ml con acetona.

Procedimiento - Aplicar por separado sobre la placa 10 μ l de la *Solución muestra* y 10 μ l de las *Soluciones estándar A, B y C*. Desarrollar los cromatogramas hasta que el frente del solvente haya recorrido aproximadamente tres cuartas partes de la longitud de la placa. Retirar la placa de la cámara, marcar el frente del solvente, dejar secar al aire y examinar bajo luz ultravioleta a 254 nm: en el cromatograma obtenido a partir de la *Solución muestra*, ninguna mancha correspondiente al isómero de palmitato de cloranfenicol y al dipalmitato de cloranfenicol debe ser más intensa que la mancha correspondiente en los cromatogramas obtenidos con las *Soluciones estándar A y B* (2 %) y a excepción de la mancha principal y las manchas correspondientes al isómero de palmitato de cloranfenicol y dipalmitato de cloranfenicol, ninguna otra mancha debe ser más intensa que la mancha principal en el cromatograma obtenido con la *Solución estándar C* (0,5 %).

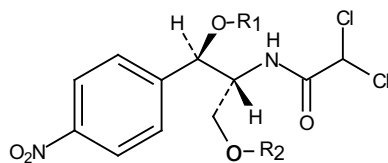
Pérdida por secado <680>

Secar hasta peso constante sobre pentóxido de fósforo, al vacío, a una presión no mayor de 5 mm Hg: no debe perder más de 0,5 % de su peso.

VALORACIÓN

Disolver 90,0 mg de Palmitato de Cloranfenicol en alcohol y diluir a 100 ml con el mismo solvente. Diluir 10,0 ml de esta solución a 250 ml con alcohol y medir la absorbancia de esta solución, en celdas de 1 cm, a la longitud de onda de máxima absorción, aproximadamente 271 nm. Calcular la cantidad de $C_{27}H_{42}Cl_2N_2O_6$ considerando el coeficiente de extinción específica $E(1\%, 1\text{ cm})$ igual a 178.

CLORANFENICOL, SUCCINATO SÓDICO DE



Isómero 1: R₁ = CO-CH₂-CH₂-CO₂Na, R₂ = H.

Isómero 3: R₁ = H, R₂ = CO-CH₂-CH₂-CO₂Na.

C₁₅H₁₅Cl₂N₂NaO₈ PM: 445,2 982-57-0

Definición - Succinato Sódico de Cloranfenicol es una mezcla en cantidades variables de (2*R*,3*R*)-2-[(Dicloroacetil)amino]-3-hidroxi-3-(4-nitrofenil)propil butanodioato de sodio (*Isómero 3*) y de (1*R*,2*R*)-2-[(Dicloroacetil)amino]-3-hidroxi-1-(4-nitrofenil)propil butanodioato de sodio (*Isómero 1*). Debe contener no menos de 98,0 por ciento y no más de 102,0 por ciento de C₁₅H₁₅Cl₂N₂NaO₈, calculado sobre la sustancia anhidra y debe cumplir con las siguientes especificaciones.

Caracteres generales - Polvo blanco o blanco amarillento. Higroscópico. Muy soluble en agua; fácilmente soluble en alcohol; prácticamente insoluble en éter.

Sustancias de referencia - Cloranfenicol SR-FA. Succinato Sódico de Cloranfenicol SR-FA. Disuccinato Disódico de Cloranfenicol SR-FA.

CONSERVACIÓN

En envases inactivos de cierre perfecto.

ENSAYOS

Identificación

A - Aplicar la siguiente técnica cromatográfica.

Fase estacionaria - Emplear una placa para cromatografía en capa delgada (ver 100. *Cromatografía*) recubierta con gel de sílice para cromatografía con indicador de fluorescencia, de 0,25 mm de espesor.

Fase móvil - Cloroformo, metanol y ácido acético diluido (85:14:1).

Solución estándar A - Disolver 20 mg de Succinato Sódico de Cloranfenicol SR-FA en 2 ml de acetona.

Solución estándar B - Disolver 20 mg de Cloranfenicol SR-FA en 2 ml de acetona.

Solución muestra - Disolver 20 mg de Succinato Sódico de Cloranfenicol en 2 ml de acetona.

Procedimiento - Aplicar por separado sobre la placa 2 µl de la *Solución muestra* y 2 µl de las *Soluciones estándar A* y *B*.

Dejar secar las aplicaciones y desarrollar los cromatogramas hasta que el frente del solvente haya recorrido aproximadamente tres cuartas partes de la longitud de la placa. Retirar la placa de la cámara, marcar el frente del solvente, dejar secar al aire y examinar bajo luz ultravioleta a 254 nm: las dos manchas principales en el cromatograma obtenido a partir de la *Solución muestra* deben ser similares en tamaño y valor de *R_f* a las manchas obtenidas con la *Solución estándar A* y sus posiciones deben ser diferentes a las obtenidas con la *Solución estándar B*.

B - Disolver 50 mg de Succinato Sódico de Cloranfenicol en 1 ml de piridina. Agregar 0,5 ml de solución de hidróxido de sodio al 8,5 % p/v y 1,5 ml de agua. Calentar en un baño de agua durante 3 minutos: se debe desarrollar color rojo. Agregar 2 ml de ácido nítrico y enfriar en corriente de agua. Agregar 1 ml de nitrato de plata (SR): se debe formar lentamente un precipitado blanco.

C - Debe responder a los ensayos para *Sodio* <410>.

Determinación de pH <250>

Entre 6,4 y 7,0, determinado sobre una solución de 2,5 g de Succinato Sódico de Cloranfenicol en 10 ml de agua libre de dióxido de carbono.

Determinación de la rotación óptica <170>

Rotación específica: Entre + 5,0° y + 8,0°, calculada sobre la sustancia anhidra.

Solución muestra: 50 mg por ml, en agua.

Determinación de agua <120>

Titulación volumétrica directa. No más de 2,0 %.

Cloranfenicol y disuccinato disódico de cloranfenicol

Sistema cromatográfico - Emplear un equipo para cromatografía de líquidos con un detector ultravioleta ajustado a 275 nm y una columna de 25 cm × 4,6 mm con fase estacionaria constituida por octadecilsilano químicamente unido a partículas porosas de sílice de 5 µm de diámetro. El caudal debe ser aproximadamente 1,0 ml por minuto.

Fase móvil - Agua, metanol y solución de ácido fosfórico al 2 % (55:40:5). Filtrar y desgasificar. Hacer los ajustes necesarios (ver *Aptitud del sistema* en 100. *Cromatografía*).

Solución estándar A - Disolver 10 mg de Cloranfenicol SR-FA en *Fase móvil* y diluir a 10 ml con *Fase móvil* (*Solución a*). Diluir 5 ml de esta solución a 100 ml con *Fase móvil*.

Solución estándar B - Disolver 10 mg de Disuccinato Disódico de Cloranfenicol SR-FA en *Fase móvil* y diluir a 100 ml con *Fase móvil* (*Solu-*

ción b). Diluir 5 ml de esta solución a 100 ml con *Fase móvil*.

Solución de resolución - Disolver 25 mg de Succinato Sódico de Cloranfenicol en *Fase móvil*, agregar 5 ml de la *Solución a* y 5 ml de la *Solución b* y diluir a 100 ml con *Fase móvil*.

Solución muestra - Disolver 25 mg de Succinato Sódico de Cloranfenicol en *Fase móvil* y diluir a 100 ml con *Fase móvil*.

Aptitud del sistema (ver 100. *Cromatografía*) - Cromatografiar la *Solución de resolución*, las *Soluciones estándar A* y *B* y la *Solución muestra* y registrar las respuestas de los picos según se indica en *Procedimiento*: en el cromatograma obtenido con la *Solución de resolución*, las señales con tiempos de retención correspondientes a los picos principales obtenidos a partir de las *Soluciones estándar A* y *B* deben estar separadas de las señales con tiempo de retención correspondientes a los dos picos principales obtenidos a partir de la *Solución muestra*.

Procedimiento - Inyectar por separado en el cromatógrafo volúmenes iguales (aproximadamente 20 μ l) de la *Solución muestra*, la *Solución de resolución* y las *Soluciones estándar A* y *B*, registrar los cromatogramas y medir las respuestas de los picos principales. En el cromatograma obtenido a partir de la *Solución muestra*, la respuesta del pico correspondiente al cloranfenicol no debe ser mayor que la respuesta del pico principal obtenido con la *Solución estándar A* (2,0 %) y la respuesta del pico correspondiente al disuccinato disódico de cloranfenicol no debe ser mayor que la respuesta del pico principal obtenido con la *Solución estándar B* (2,0 %).

Ensayo de pirogéneos <340>

Cuando Succinato Sódico de Cloranfenicol esté destinado a la preparación de formas farmacéuticas parenterales, debe cumplir con los requisitos del ensayo. Inyectar a cada conejo 2,5 ml de una solución de aproximadamente 2 mg de Succinato Sódico de Cloranfenicol por ml en *Agua para Inyectables*, por kilogramo de peso corporal.

Ensayos de esterilidad <370>

Cuando Succinato Sódico de Cloranfenicol esté destinado a la preparación de formas farmacéuticas parenterales, debe cumplir con los requisitos del ensayo.

VALORACIÓN

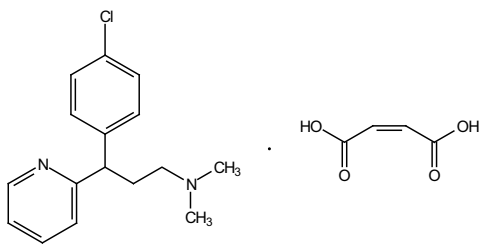
Disolver 200 mg de Succinato Sódico de Cloranfenicol en agua y diluir a 500 ml con el mismo solvente. Diluir 5 ml de esta solución a 100 ml con agua y medir la absorbancia a la longitud de onda de máxima absorción, aproximadamente 276 nm. Calcular el contenido de $C_{15}H_{15}Cl_2N_2NaO_8$, consi-

derando el coeficiente de extinción específica $E(1\%,1cm)$ igual a 220.

ROTULADO

Cuando el Succinato Sódico de Cloranfenicol esté destinado a la preparación de formas farmacéuticas parenterales, indicar en el rótulo que es estéril y apiretógeno.

CLORFENIRAMINA, MALEATO DE



$C_{16}H_{19}ClN_2 \cdot C_4H_4O_4$ PM: 390,9 113-92-8

Definición - Maleato de Clorfeniramina es Maleato de 2-[(p-cloro)- α -[2-dimetilaminoetil] bencil]piridina. Debe contener no menos de 98,0 por ciento y no más de 100,5 por ciento de $C_{16}H_{19}ClN_2 \cdot C_4H_4O_4$, calculado sobre la sustancia seca y debe cumplir con las siguientes especificaciones.

Caracteres generales - Polvo cristalino blanco, inodoro. Sus soluciones tienen un pH entre 4 y 5. Fácilmente soluble en agua; soluble en alcohol y cloroformo; poco soluble en éter.

Sustancia de referencia - Maleato de Clorfeniramina SR-FA.

CONSERVACIÓN

En envases inactivos de cierre perfecto.

ENSAYOS

Identificación

A - Absorción infrarroja <460>. *En fase sólida.*

B - Punto de fusión (ver 260. *Determinación del punto de fusión*): entre 130 y 135 °C.

Determinación del residuo de ignición <270>

No más de 0,2 %.

Sustancias relacionadas

Fase estacionaria - Emplear una placa para cromatografía en capa delgada (ver 100. *Cromatografía*) recubierta con gel de sílice para cromatografía con indicador de fluorescencia, de 0,25 mm de espesor.

Fase móvil - Ciclohexano, cloroformo y dietilamina (50:40:10).

Solución muestra - Disolver 500 mg de Maleato de Clorfeniramina en cloroformo y diluir a 10,0 ml con el mismo solvente.

Solución estándar - Diluir 1 ml de *Solución muestra* a 50 ml con cloroformo y mezclar. Transferir 1 ml de esta solución a un matraz aforado de

10 ml, completar a volumen con cloroformo y mezclar.

Procedimiento - Aplicar por separado sobre la placa 10 μ l de la *Solución muestra* y 10 μ l de la *Solución estándar*. Dejar secar las aplicaciones y desarrollar los cromatogramas hasta que el frente del solvente haya recorrido aproximadamente tres cuartas partes de la longitud de la placa. Retirar la placa de la cámara, marcar el frente del solvente, secar al aire y examinar bajo luz ultravioleta a 254 nm: a excepción de la mancha principal en el cromatograma obtenido a partir de la *Solución muestra*, ninguna mancha debe ser más intensa que la mancha principal obtenida con la *Solución estándar* (0,2 %). [NOTA: descartar las manchas que aparecen en el origen.]

Pérdida por secado <680>

Secar a 105 °C durante 3 horas: no debe perder más de 0,5 % de su peso.

Impurezas orgánicas volátiles <520>

Método II.

VALORACIÓN

Pesar exactamente alrededor de 500 mg de Maleato de Clorfeniramina, disolver en 20 ml de ácido acético glacial, agregar 2 gotas de cristal violeta (SR) y titular con ácido perclórico 0,1 N (SV). Realizar una determinación con un blanco y hacer las correcciones necesarias (ver 780. *Volumetría*). Cada ml de ácido perclórico 0,1 N equivale a 19,54 mg de $C_{16}H_{19}ClN_2 \cdot C_4H_4O_4$.

CLORHÍDRICO, ÁCIDO

HCl PM: 36,5 7647-01-0

Definición - Ácido Clorhídrico debe contener no menos de 36,5 por ciento y no más de 38,0 por ciento, en peso, de HCl y debe cumplir con las siguientes especificaciones.

Caracteres generales - Líquido incoloro, fumante, con olor irritante característico. Si se diluye en dos veces su volumen de agua, el olor y los vapores desaparecen. Densidad relativa aproximadamente 1,19.

CONSERVACIÓN

En envases de vidrio o de un material inerte de cierre perfecto a una temperatura no mayor de 30 °C.

ENSAYOS

Identificación

Debe responder a los ensayos para *Cloruro* <410>.

Determinación del residuo de ignición <270>

A 20 ml de Ácido Clorhídrico, agregar 2 gotas de ácido sulfúrico, evaporar hasta sequedad y someter a ignición: el peso del residuo no debe ser mayor de 2 mg (0,008 %).

Bromuro o ioduro, bromo o cloro libre, sulfato y sulfito

Solución muestra - Diluir una porción de Ácido Clorhídrico con 2 volúmenes de agua.

Bromuro y ioduro - Agregar 1 ml de cloroformo a 10 ml de la *Solución muestra* y agregar con cuidado, gota a gota, agitando constantemente, una mezcla de cloro (SR) y agua (50:50): el cloroformo no debe desarrollar coloración amarilla, anaranjada o violeta.

Bromo o cloro libre - Agregar 1 ml de ioduro de potasio (SR) y 1 ml de cloroformo a 10 ml de la *Solución muestra* y agitar: el cloroformo no debe desarrollar coloración violeta durante no menos de 1 minuto.

Sulfato - A una mezcla de 3 ml de la *Solución muestra* y 5 ml de agua, agregar 5 gotas de cloruro de bario (SR): no se debe producir turbidez ni precipitado durante 1 hora.

Sulfito - A la solución obtenida en *Sulfato*, agregar 2 gotas de iodo 0,1 N: no se debe producir turbidez ni decoloración del iodo.

Límite de metales pesados <590>

Evaporar 3,4 ml de Ácido Clorhídrico, equivalente a 4 g, en un baño de vapor hasta sequedad, agregar 2 ml de ácido acético 1 N al residuo obtenido y diluir con agua a 25 ml: el límite es 5 ppm.

VALORACIÓN

Transferir aproximadamente 3 ml de Ácido

Clorhídrico a un erlenmeyer con tapón de vidrio, previamente pesado, que contenga aproximadamente 20 ml de agua y pesar. Agregar 25 ml de agua, agregar 3 gotas de rojo de metilo (SR) y titular con hidróxido de sodio 1 N (SV). Cada ml de hidróxido de sodio 1 N equivale a 36,46 mg de HCl.

CLORHÍDRICO DILUIDO, ÁCIDO

Definición - Ácido Clorhídrico Diluido debe contener no menos de 9,5 por ciento y no más de 10,5 por ciento, de HCl y debe cumplir con las siguientes especificaciones.

FORMULACIÓN

Clorhídrico, ácido 226 ml
Agua c.s.p. 1.000 ml

Transferir la porción de ácido clorhídrico a un matraz aforado de 1 litro, completar a volumen con agua y mezclar.

Caracteres generales - Líquido incoloro. Inodoro. Densidad relativa aproximadamente 1,05.

CONSERVACIÓN

En envases de cierre perfecto.

ENSAYOS

Identificación

Debe responder a los ensayos para *Cloruro* <410>.

Determinación del residuo de ignición <270>

A 20 ml de Ácido Clorhídrico Diluido, agregar 2 gotas de ácido sulfúrico, evaporar hasta sequedad y someter a ignición: el peso del residuo no debe ser mayor de 2 mg (0,008 %).

Sulfato

A 3 ml de Ácido Clorhídrico Diluido, agregar 5 ml de agua, mezclar y agregar 5 gotas de cloruro de bario (SR): no se debe producir turbidez ni precipitado durante 1 hora.

Sulfito

A la solución obtenida en *Sulfato*, agregar 2 gotas de iodo 0,1 N: no se debe producir turbidez ni decoloración de iodo.

Bromo o cloro libre

A 10 ml de Ácido Clorhídrico Diluido, agregar 1 ml de ioduro de potasio (SR) y 1 ml de cloroformo y agitar: la fase clorofórmica no debe desarrollar color violeta durante no menos de 1 minuto.

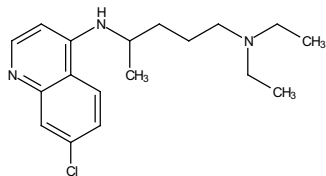
Límite de metales pesados <590>

A 3,8 ml de Ácido Clorhídrico Diluido, equivalente a 4 g, agregar 5 ml de agua y 1 gota de fenoltaleína (SR). Agregar hidróxido de amonio 6 N hasta que la solución desarrolle una ligera coloración rosada. Agregar 2 ml de ácido acético 1 N y diluir con agua a 25 ml. El límite es 5 ppm.

VALORACIÓN

Transferir aproximadamente 10 ml de Ácido Clorhídrico Diluido a un erlenmeyer, agregar 30 ml de agua y 3 gotas de rojo de metilo (SR) y titular con hidróxido de sodio 1 N (SV). Cada ml de hidróxido de sodio 1 N equivale a 36,46 mg de HCl.

CLOROQUINA



$C_{18}H_{26}ClN_3$
54-05-7

PM: 319,9

Definición - Cloroquina es N^4 -(7-Cloro-4-quinolinil)- N^1, N^1 -dietil-1,4-pentanodiamina. Debe contener no menos de 98,0 por ciento y no más de 102,0 por ciento de $C_{18}H_{26}ClN_3$, calculado sobre la sustancia seca y debe cumplir con las siguientes especificaciones.

Caracteres generales - Polvo cristalino blanco o amarillo claro. Soluble en ácidos diluidos, cloroformo y éter; muy poco soluble en agua.

CONSERVACIÓN

En envases bien cerrados.

ENSAYOS

Identificación

A - Absorción ultravioleta <470>

Solvente: ácido clorhídrico diluido (1 en 1.000).

Concentración: 10 μg por ml.

Relación de absorbancias A_{343}/A_{329} : entre 1,00 y 1,15.

B - Punto de fusión <260>. Entre 87 y 92 °C.

Determinación del residuo de ignición <270>

No más de 0,2 %.

Pérdida por secado <680>

Secar a 105 °C durante 2 horas: no debe perder más de 2,0 % de su peso.

Impurezas orgánicas volátiles <520>

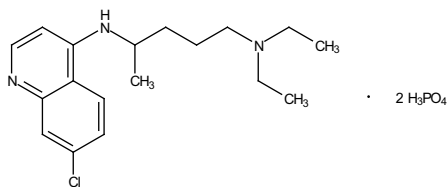
Método III.

Solvente: dimetilsulfóxido.

VALORACIÓN

Pesar exactamente alrededor de 250 mg de Cloroquina, disolver en 50 ml de ácido acético glacial (SR), agregar cristal violeta (SR) y titular con ácido perclórico 0,1 N (SV). Realizar una determinación con un blanco y hacer las correcciones necesarias (ver 780. *Volumetría*). Cada ml de ácido perclórico 0,1 N equivale a 15,99 mg de $C_{18}H_{26}ClN_3$.

CLOROQUINA, FOSFATO DE



$C_{18}H_{26}ClN_3 \cdot 2H_3PO_4$ PM: 515,9 50-63-5

Definición - Fosfato de Cloroquina es Fosfato de N^4 -(7-cloro-4-quinolinil)- N^1, N^1 -dietil-1,4-pentanodiamina (2:1). Debe contener no menos de 98,5 por ciento y no más de 101,0 por ciento de $C_{18}H_{26}ClN_3 \cdot 2H_3PO_4$, calculado sobre la sustancia anhidra y debe cumplir con las siguientes especificaciones.

Caracteres generales - Polvo cristalino blanco o casi blanco. Higroscópico. Fácilmente soluble en agua; muy poco soluble en alcohol, éter y metanol.

Presenta dos formas polimórficas, una funde aproximadamente a 195 °C y la otra a 218 °C.

Sustancias de referencia - Fosfato de Cloroquina SR-FA. Sulfato de Cloroquina SR-FA.

CONSERVACIÓN

En envases inactivos de cierre perfecto.

ENSAYOS

Identificación

A - Absorción infrarroja <460>. Disolver 100 mg de Fosfato de Cloroquina en 10 ml de agua. Agregar 2 ml de hidróxido de sodio al 8,5 % y agitar con dos porciones de 20 ml de cloroformo. Combinar los extractos clorofórmicos, lavar con agua y secar sobre sulfato de sodio anhidro. Disolver el residuo obtenido con 2 ml de cloroformo. Comparar el espectro obtenido con una solución de Sulfato de Cloroquina SR-FA preparada del mismo modo, excepto que deben pesarse 80 mg de Sulfato de Cloroquina SR-FA.

B - Disolver 100 mg de Fosfato de Cloroquina en agua y diluir a 100,0 ml con el mismo solvente. Diluir 1 ml de esta solución a 100,0 ml con agua y examinar entre 210 y 370 nm: el espectro de absorción ultravioleta de esta solución (ver 470. *Especrofotometría ultravioleta y visible*) debe presentar máximos a 220, 235, 256, 329 y 342 nm. La absorbancia específica a estas longitudes de onda debe estar comprendida entre 600 y 660, 350 y 390, 300 y 330, 325 y 355, 360 y 390, respectivamente.

Determinación del pH <250>

Entre 3,8 y 4,3; determinado sobre una solución preparada disolviendo 2,5 g de Fosfato de Cloroquina en agua libre de dióxido de carbono y diluida a 25 ml con el mismo solvente.

Determinación de agua <120>

Titulación volumétrica directa. No más de 2,0 %.

Sustancias relacionadas

Fase estacionaria - Emplear una placa para cromatografía en capa delgada (ver 100. *Cromatografía*) recubierta con gel de sílice para cromatografía con indicador de fluorescencia, de 0,25 mm de espesor.

Fase móvil - Cloroformo, ciclohexano y dietilamina (50:40:10).

Solución muestra - Disolver 500 mg de Fosfato de Cloroquina en agua y diluir a 10 ml con el mismo solvente.

Solución estándar - Diluir 1 ml de la *Solución muestra* a 100 ml con agua.

Solución estándar diluida - Diluir 5 ml de la *Solución estándar* a 10 ml con agua.

Procedimiento - Aplicar por separado sobre la placa 2 µl de la *Solución muestra*, 2 µl de la *Solución estándar* y 2 µl de la *Solución estándar diluida*. Dejar secar las aplicaciones y desarrollar los cromatogramas hasta que el frente del solvente haya recorrido aproximadamente tres cuartas partes de la longitud de la placa. Retirar la placa de la cámara, marcar el frente del solvente y dejar secar al aire. Examinar la placa bajo luz ultravioleta a 254 nm: a excepción de la mancha principal en el cromatograma obtenido a partir de la *Solución muestra*, ninguna mancha debe ser mayor en tamaño o intensidad que la obtenida con la *Solución estándar* (1,0 %) y no más de una mancha debe ser más intensa que la obtenida con la *Solución estándar diluida* (0,5 %).

Límite de metales pesados <590>

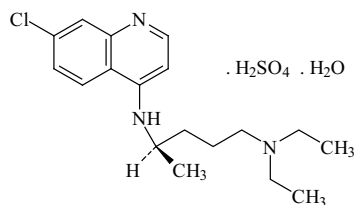
Método IV. Disolver 2 g de Fosfato de Cloroquina en 10 ml de agua. Agregar 5 ml de amoníaco concentrado y agitar con 40 ml de éter. Filtrar la fase acuosa y neutralizar el filtrado con ácido acético glacial. Calentar en un baño de agua para eliminar el éter, dejar enfriar y diluir a 20 ml con agua. Preparar la *Solución estándar* empleando *Solución estándar de plomo* (2 ppm). El límite es 0,002 %.

VALORACIÓN

Pesar exactamente alrededor de 200 mg de Fosfato de Cloroquina, disolver en 50 ml de ácido acético glacial y titular con ácido perclórico 0,1 N (SV), determinando el punto final potenciométricamente. Realizar una determinación con

un blanco y hacer las correcciones necesarias (ver 780. *Volumetría*). Cada ml de ácido perclórico 0,1 N equivale a 25,79 mg de $C_{18}H_{26}ClN_3 \cdot 2H_3PO_4$.

CLOROQUINA, SULFATO DE



$\text{C}_{18}\text{H}_{28}\text{ClN}_3\text{O}_4\text{S} \cdot \text{H}_2\text{O}$

PM: 436,0

Definición - Sulfato de Cloroquina es Sulfato de N^4 -(7-cloro-4-quinolinil)- N^1 , N^1 -dietil-1,4-pentodiamina. Debe contener no menos de 98,5 por ciento y no más de 101,0 por ciento de $\text{C}_{18}\text{H}_{28}\text{ClN}_3\text{O}_4\text{S} \cdot \text{H}_2\text{O}$, calculado sobre la sustancia anhidra y debe cumplir con las siguientes especificaciones.

Caracteres generales - Polvo cristalino blanco o casi blanco. Funde aproximadamente a 208 °C. Fácilmente soluble en agua y metanol; muy poco soluble en alcohol; prácticamente insoluble en éter.

Sustancia de referencia - Sulfato de Cloroquina SR-FA.

CONSERVACIÓN

En envases inactivos herméticos.

ENSAYOS

Identificación

A - Absorción infrarroja <460>. Disolver por separado, 0,1 g de Sulfato de Cloroquina y 0,1 g de Sulfato de Cloroquina SR-FA en 10 ml de agua. Agregar a cada uno 2 ml de hidróxido de sodio al 8,5 % p/v y extraer con dos porciones de 20 ml de cloroformo. Combinar las fases clorofórmicas, lavar con agua y secar sobre sulfato de sodio anhidro, evaporar hasta sequedad y disolver los residuos por separado en 2 ml de cloroformo.

B - Absorción ultravioleta <470>. Disolver 0,1 g de Sulfato de Cloroquina en agua y diluir a 100 ml con el mismo solvente. Diluir 1 ml de esta solución a 100 ml con agua y examinar entre 210 y 370 nm: esta solución debe presentar máximos de absorción a 220, 235, 256, 329 y 342 nm. Las absorptividades específicas en estos máximos deben estar comprendidas entre 730 y 810; entre 430 y 470; entre 370 y 410; entre 400 y 440 y entre 430 y 470, respectivamente.

C - Debe responder a los ensayos para Sulfato <410>.

Determinación del punto de fusión <260>

Entre 206 y 209 °C.

Solución muestra: disolver 25 mg de Sulfato de Cloroquina en 20 ml de agua y agregar 8 ml de ácido pícrico (SR1). Lavar el precipitado con agua, alcohol y finalmente con éter.

Determinación del pH <250>

Entre 4,0 y 5,0; determinado sobre una solución preparada disolviendo 2,0 g de Sulfato de Cloroquina en 25 ml de agua libre de dióxido de carbono.

Sustancias relacionadas

Fase estacionaria - Emplear una placa para cromatografía en capa delgada (ver 100. Cromatografía) recubierta con gel de sílice para cromatografía con indicador de fluorescencia, de 0,25 mm de espesor.

Fase móvil - Cloroformo, ciclohexano y dietilamina (50:40:10).

Solución muestra - Disolver 500 mg de Sulfato de Cloroquina en agua y diluir a 10 ml con el mismo solvente.

Solución estándar A - Diluir 1 ml de la Solución muestra a 100 ml con agua.

Solución estándar B - Diluir 5 ml de la Solución muestra a 10 ml con agua.

Procedimiento - Aplicar por separado sobre la placa 2 μl de la Solución muestra y 2 μl de las Soluciones estándar A y B. Dejar secar las aplicaciones y desarrollar los cromatogramas hasta que el frente del solvente haya recorrido aproximadamente tres cuartas partes de la longitud de la placa. Retirar la placa de la cámara, marcar el frente del solvente, dejar secar al aire y examinar bajo luz ultravioleta a 254 nm: a excepción de la mancha principal en el cromatograma obtenido a partir de la Solución muestra, ninguna mancha debe ser mayor en tamaño o intensidad que la mancha obtenida con la Solución estándar A (1 %); y no más de una mancha debe ser más intensa que la obtenida con la Solución estándar B (0,5 %).

Determinación de agua <120>

Titulación volumétrica directa. Entre 3,0 y 5,0 %; determinado sobre 500 mg de Sulfato de Cloroquina.

Determinación del residuo de ignición <270>

No más de 0,1 %.

Límite de metales pesados <590>

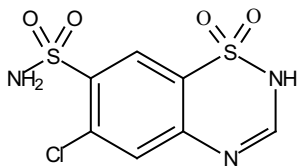
Método IV. Disolver 2 g de Sulfato de Cloroquina en 10 ml de agua. Agregar 5 ml de amoníaco concentrado y agitar con 40 ml de éter. Filtrar la fase acuosa y neutralizar el filtrado con ácido acético glacial. Calentar en un baño de agua para eliminar el éter, dejar enfriar y diluir a 20 ml con agua: 12 ml de esta solución no deben contener más de

0,002 %. Preparar la *Solución estándar* empleando *Solución estándar de plomo (2 ppm)*.

VALORACIÓN

Pesar exactamente alrededor de 400 mg de Sulfato de Cloroquina, disolver en 50 ml de ácido acético glacial y titular con ácido perclórico 0,1 N (SV), determinando el punto final potenciométricamente. Realizar una determinación con un blanco y hacer las correcciones necesarias (ver 780. *Volumetría*). Cada ml de ácido perclórico 0,1 N equivale a 41,8 mg de $C_{18}H_{28}ClN_3O_4S$.

CLOROTIAZIDA



$C_7H_6ClN_3O_4S_2$ PM: 295,7 58-94-6

Definición - Clorotiazida es 6-Cloro-2H-1,2,4-benzotiazina-7-sulfonamida-1,1-dioxido. Debe contener no menos de 98,0 por ciento y no más de 102,0 por ciento de $C_7H_6ClN_3O_4S_2$, calculado sobre la sustancia seca y debe cumplir con las siguientes especificaciones.

Caracteres generales - Polvo cristalino blanco o casi blanco. Inodoro. Funde aproximadamente a 340 °C, con descomposición. Fácilmente soluble en dimetilformamida y dimetilsulfóxido; poco soluble en metanol y piridina; muy poco soluble en agua; prácticamente insoluble en cloroformo y éter.

Sustancias de referencia - Clorotiazida SR-FA. 4-Amino-6-cloro-1,3-benzenodisulfonamida SR-FA.

CONSERVACIÓN

En envases bien cerrados.

ENSAYOS

Identificación

A - Absorción infrarroja <460>. *En suspensión*. [NOTA: secar previamente a 105 °C durante 1 hora.]

B - Absorción ultravioleta <470>

Solvente: hidróxido de sodio 1 en 250.

Concentración: 10 µg por ml.

Las absorbividades a 292 nm, calculadas sobre la sustancia seca, no deben diferir en más de 3,0 %.

Determinación del residuo de ignición <270>

No más de 0,1 %.

Límite de cloruro y sulfato <560>

Cloruro - Disolver 1,0 g de Clorotiazida en una mezcla de 10 ml de agua y 10 ml de hidróxido de sodio 1 en 10. Enfriar en un baño de hielo, agregar 20 ml de agua y 5 ml de ácido nítrico: se debe formar un precipitado blanco. Titular potenciométricamente con nitrato de plata 0,050 N, empleando un sistema de electrodos plata-cloruro de plata: no deben consumirse más de 0,28 ml (0,05 %).

Límite de selenio <610>

No más de 0,003 %.

Límite de metales pesados <590>

Método II. No más de 0,001 %.

Pérdida por secado <680>

Secar a 105 °C durante 1 hora: no debe perder más de 1,0 % de su peso.

Límite de 4-amino-6-cloro-1,3-benzenodisulfonamida

Sistema cromatográfico, Fase móvil, Preparación estándar, Preparación muestra y Aptitud del sistema - Proceder según se indica en *Valoración*.

Procedimiento - Inyectar por separado en el cromatógrafo volúmenes iguales (aproximadamente 20 µl) de la *Preparación estándar* y la *Preparación muestra*, registrar los cromatogramas y medir las respuestas de los picos principales. Calcular la cantidad de 4-amino-6-cloro-1,3-benzenodisulfonamida en la porción de Clorotiazida en ensayo, relacionando las respuestas de los picos de 4-amino-6-cloro-1,3-benzenodisulfonamida obtenidos con la *Preparación muestra* y la *Preparación estándar*. No debe contener más de 1,0 %.

Impurezas orgánicas volátiles <520>

Método III.

Solvente: dimetilsulfóxido.

VALORACIÓN

Sistema cromatográfico - Emplear un equipo para cromatografía de líquidos con un detector ultravioleta ajustado a 254 nm y una columna de 25 cm × 4,6 mm con fase estacionaria constituida por octadecilsilano químicamente unido a partículas porosas de sílice de 3 a 10 µm de diámetro. El caudal debe ser aproximadamente 1,2 ml por minuto.

Fase móvil - Fosfato monobásico de sodio 0,1 M y acetonitrilo (9:1). Ajustar a pH 3,0 ± 0,1 con ácido fosfórico. Filtrar y desgasificar. Hacer los ajustes necesarios (ver *Aptitud del sistema* en 100. *Cromatografía*).

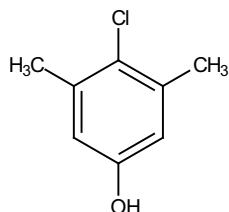
Preparación estándar - [NOTA: un volumen de acetonitrilo que no exceda el 10 % del volumen total de la preparación puede ser empleado para disolver las *Sustancias de referencia*]. Disolver una cantidad exactamente pesada de Clorotiazida SR-FA y 4-Amino-6-cloro-1,3-benzenodisulfonamida SR-FA en *Fase móvil* para obtener una solución de aproximadamente 0,15 mg por ml de Clorotiazida SR-FA y 1,5 µg por ml de 4-Amino-6-cloro-1,3-benzenodisulfonamida SR-FA.

Preparación muestra - Pesar exactamente alrededor de 30 mg de Clorotiazida, transferir a un matraz aforado de 200 ml, disolver en un pequeño volumen de acetonitrilo que no exceda el 10 % del volumen total de la preparación, completar a volumen con *Fase móvil* y mezclar.

Aptitud del sistema (ver 100. Cromatografía) - Cromatografiar la *Preparación estándar* y registrar las respuestas de los picos según se indica en *Procedimiento*: los tiempos de retención relativos deben ser aproximadamente 0,9 para 4-amino-6-cloro-1,3-bencenodisulfonamida y 1,0 para clorotiazida; la resolución *R* entre los picos de 4-amino-6-cloro-1,3-bencenodisulfonamida y clorotiazida no debe ser menor de 3,5; la desviación estándar relativa para inyecciones repetidas no debe ser mayor de 1,5 %.

Procedimiento - Inyectar por separado en el cromatógrafo volúmenes iguales (aproximadamente 20 μ l) de la *Preparación estándar* y la *Preparación muestra*, registrar los cromatogramas y medir las respuestas de los picos principales. Calcular la cantidad de $C_7H_6ClN_3O_4S_2$ en la porción de Clorotiazida en ensayo.

CLOROXILENOL



C_8H_9ClO PM: 156,6 88-04-0

Definición - Cloroxilenol es 4-Cloro-3,5-dimetil-fenol. Debe contener no menos de 98,5 por ciento y no más de 103,0 por ciento de C_8H_9ClO , calculado sobre la sustancia anhidra y debe cumplir con las siguientes especificaciones.

Caracteres generales - Polvo cristalino o cristales blancos, de olor característico. Fácilmente soluble en alcohol, éter, aceites fijos y en soluciones de hidróxidos alcalinos; muy poco soluble en agua.

Sustancias de referencia - Cloroxilenol SR-FA. Impureza A de Cloroxilenol SR-FA: 2-Cloro-3,5-dimetilfenol.

CONSERVACIÓN

En envases bien cerrados.

ENSAYOS

Identificación

A - Absorción infrarroja <460>. *En fase sólida.*

B - Examinar los cromatogramas obtenidos en *Valoración*. El tiempo de retención del pico principal en el cromatograma obtenido a partir de la *Preparación muestra* se debe corresponder con el obtenido con la *Preparación estándar*.

Determinación del punto de fusión <260>

Entre 114 y 116 °C.

Determinación de agua <120>

Titulación volumétrica directa. No más de 0,5 %.

Determinación del residuo de ignición <270>

No más de 0,1 %.

Límite de hierro <580>

Transferir 0,10 g de Cloroxilenol a un crisol apropiado, agregar 5 gotas de ácido sulfúrico y someter a ignición hasta reducción completa a cenizas. Agregar a la masa carbonizada 10 gotas de ácido sulfúrico y calentar cuidadosamente hasta que no se desprendan vapores blancos. Someter a ignición, a una temperatura entre 500 y 600 °C, hasta carbonizar completamente. Enfriar, agregar 4 ml de ácido clorhídrico 6 N, tapar, digerir en un baño de

vapor durante 15 minutos, destapar y evaporar lentamente en un baño de vapor hasta sequedad. Humedecer el residuo con 1 gota de ácido clorhídrico, agregar 10 ml de agua caliente y digerir durante 2 minutos. Diluir con agua a aproximadamente 25 ml. Filtrar, si fuera necesario, lavar el crisol y el filtro con 10 ml de agua, combinar el filtrado y los lavados en un tubo de Nessler de 50 ml, agregar 2 ml de ácido clorhídrico, diluir con agua a 47 ml y mezclar. No debe contener más de 0,01 %.

Pureza cromatográfica

Sistema cromatográfico - Proceder según se indica en *Valoración*.

Solución estándar - Disolver cuantitativamente cantidades exactamente pesadas de Impureza A de Cloroxilenol SR-FA y 3,5-dimetilfenol en cloroformo para obtener una solución de aproximadamente 0,08 mg de cada uno por ml.

Solución muestra - Disolver cuantitativamente una cantidad exactamente pesada de Cloroxilenol en cloroformo para obtener una solución de aproximadamente 40,0 mg por ml.

Aptitud del sistema (ver 100. *Cromatografía*) - Cromatografiar la *Solución estándar* y registrar las respuestas de los picos según se indica en *Procedimiento*: la resolución *R* entre los picos de 3,5-dimetilfenol y de impureza A de cloroxilenol no debe ser menor de 4,5; la desviación estándar relativa para inyecciones repetidas no debe ser mayor de 10 %.

Procedimiento - Inyectar por separado en el cromatógrafo volúmenes iguales (aproximadamente 1 μ l) de la *Solución estándar* y la *Solución muestra*, registrar los cromatogramas y medir las respuestas de todos los picos.

Calcular los porcentajes de 3,5-dimetilfenol ($C_8H_{10}O$) o de Impureza A de Cloroxilenol (C_8H_9ClO) en la porción de Cloroxilenol en ensayo, por la fórmula siguiente:

$$0,2r_M/r_E$$

en la cual r_M y r_E son las respuestas de los picos de 3,5-dimetilfenol o Impureza A de Cloroxilenol, según corresponda, obtenidas a partir de la *Solución muestra* y la *Solución estándar*, respectivamente: no debe contener más de 0,2 % de 3,5-dimetilfenol ni de Impureza A de Cloroxilenol.

Calcular el porcentaje de cada impureza individual en la porción de Cloroxilenol en ensayo, por la fórmula siguiente:

$$100r_i/r_t$$

en la cual r_i es la respuesta de cada pico obtenido en la *Solución muestra*, excluyendo el pico de cloroxilenol, de 3,5-dimetilfenol y de la Impureza A de Cloroxilenol y r_t es la suma de las respuestas de

todos los picos : no debe contener más de 0,5 % de cualquier impureza individual.

Calcular el porcentaje total de impurezas en la porción de Cloroxilenol en ensayo, por la fórmula siguiente:

$$100r_T/r_i$$

en la cual r_T es la suma de las respuestas de todos los picos, excluyendo el pico de cloroxilenol y r_i es la suma de las respuestas de todos los picos, excluyendo el pico del solvente, obtenidos en la *Solución muestra*: no debe contener más de 1,5 % de impurezas totales.

VALORACIÓN

Sistema cromatográfico - Emplear un equipo para cromatografía de gases con un detector de ionización a la llama y una columna de 1,8 m × 4 mm con fase estacionaria constituida por 3 % de polietilenglicol de peso molecular promedio aproximado 15.000 sobre un soporte de tierra silíceo para cromatografía de gases la cual ha sido calcinada a 900 °C mezclando tierra de diatomea con Na₂CO₃ [NOTA: la tierra silícea se lava con ácidos, luego se lava con agua hasta neutralidad pero no se lava con bases. La tierra silícea puede ser silanizada al tratarla con un agente como dime-tildiclorosilano para bloquear los grupos silanoles superficiales]. Mantener la columna, el inyector y el detector a 210 °C. Se debe emplear nitrógeno seco como gas transportador con un caudal de aproximadamente 30 ml por minuto.

Solución del estándar interno - Preparar una solución de *p*-clorofenol en cloroformo de aproximadamente 0,8 mg por ml.

Preparación estándar - Disolver una cantidad exactamente pesada de Cloroxilenol SR-FA en *Solución del estándar interno* para obtener una solución de aproximadamente 1 mg por ml.

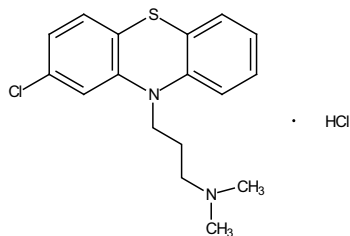
Preparación muestra - Pesar exactamente alrededor de 100 mg de Cloroxilenol, transferir a un matraz aforado de 100 ml, disolver en *Solución del estándar interno*, completar a volumen y mezclar.

Aptitud del sistema (ver 100. *Cromatografía*) - Cromatografiar la *Preparación estándar* y registrar las respuestas de los picos según se indica en *Procedimiento*: la resolución *R* entre los picos de *p*-clorofenol y cloroxilenol no debe ser menor de 2,0; el factor de asimetría para el pico de cloroxilenol no debe ser mayor de 1,5; la desviación estándar relativa para inyecciones repetidas no debe ser mayor de 1,5 %.

Procedimiento - Inyectar por separado en el cromatógrafo volúmenes iguales (aproximadamente 2 µl) de la *Preparación estándar* y la *Preparación muestra*, registrar los cromatogramas y medir las

respuestas de los picos principales. Calcular la cantidad de C₈H₉ClO en la porción de Cloroxilenol en ensayo.

CLORPROMAZINA, CLORHIDRATO DE



$C_{17}H_{19}ClN_2S \cdot HCl$ PM: 355,3 69-09-0

Definición - Clorhidrato de Clorpromazina es Monoclorhidrato de 2-cloro-*N,N*-dimetil-10*H*-fenotiazin-10-propanamina. Debe contener no menos de 99,0 por ciento y no más de 101,0 por ciento de $C_{17}H_{19}ClN_2S \cdot HCl$, calculado sobre la sustancia seca y debe cumplir con las siguientes especificaciones.

Caracteres generales - Polvo cristalino blanco o casi blanco, inodoro. Se oscurece por exposición prolongada a la luz y al aire. Muy soluble en agua; fácilmente soluble en alcohol y cloroformo; insoluble en éter.

Sustancia de referencia - Clorhidrato de Clorpromazina SR-FA

CONSERVACIÓN

En envases inactivos de cierre perfecto.

ENSAYOS

[NOTA: en todos los procedimientos siguientes, proteger la muestra, la *Sustancia de Referencia* y sus soluciones de la luz, realizando los procedimientos bajo luz de baja intensidad y empleando material de vidrio inactivo].

Identificación

A - Absorción infrarroja <460>. *En fase sólida*.

B - Examinar los cromatogramas obtenidos en *Otras fenotiazinas alquiladas*. El valor de R_f de la mancha principal en el cromatograma obtenido a partir de la *Solución muestra* se debe corresponder con el obtenido con la *Solución estándar*.

C - Una solución de Clorhidrato de Clorpromazina 1 en 10 debe responder a los ensayos para *Cloruro* <410>.

Determinación del punto de fusión <260>

Entre 195 y 198 °C.

Determinación del residuo de ignición <270>

No más de 0,1 %.

Otras fenotiazinas alquiladas

Fase estacionaria - Emplear una placa para cromatografía en capa delgada (ver 100. *Cromatografía*) recubierta con gel de sílice para cromatografía con indicador de fluorescencia, de 0,25 mm de espesor.

Fase móvil - [NOTA: preparar en el momento de su uso]. Éter y acetato de etilo (50:50), saturada con hidróxido de amonio.

Solución estándar - Disolver una cantidad apropiada de Clorhidrato de Clorpromazina SR-FA en metanol para obtener una solución de aproximadamente 5 mg por ml.

Solución estándar diluida - Diluir una porción de la *Solución estándar* cuantitativamente y en etapas con metanol para obtener una solución de aproximadamente 25 µg por ml.

Solución muestra - Pesar exactamente alrededor de 50 mg de Clorhidrato de Clorpromazina previamente secado, disolver en metanol, diluir a 10 ml y mezclar.

Procedimiento - Aplicar por separado sobre la placa 10 µl de la *Solución estándar*, 10 µl de la *Solución estándar diluida* y 10 µl de la *Solución muestra*. Dejar secar las aplicaciones y desarrollar los cromatogramas hasta que el solvente haya recorrido aproximadamente tres cuartas partes de la longitud de la placa. Retirar la placa de la cámara, marcar el frente del solvente y dejar secar al aire durante 20 minutos. Examinar la placa bajo luz ultravioleta a 254 nm: a excepción de la mancha principal, ninguna mancha en el cromatograma obtenido a partir de la *Solución muestra* debe ser mayor en tamaño e intensidad que la mancha principal obtenida con la *Solución estándar diluida* (0,5 %).

Pérdida por secado <680>

Secar a 105 °C durante 2 horas: no debe perder más de 0,5 % de su peso.

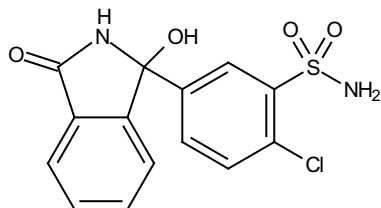
Impurezas orgánicas volátiles <520>

Método I.

VALORACIÓN

Pesar exactamente alrededor de 250 mg de Clorhidrato de Clorpromazina y disolver en una mezcla de 5 ml de ácido clorhídrico 0,1 N y 50 ml de alcohol y titular con hidróxido de sodio 0,1 N (SV), determinando el punto final potiométricamente (ver 780. *Volumetría*). Cada ml de hidróxido de sodio 0,1 N equivale a 35,53 mg de $C_{17}H_{19}ClN_2S \cdot HCl$.

CLORTALIDONA



$C_{14}H_{11}ClN_2O_4S$ PM: 338,8 77-36-1

Definición - Clortalidona es 2-Cloro-5-(2,3-dihidro-1-hidroxi-3-oxo-1*H*-isoindol-1-il) benzenosulfonamida. Debe contener no menos de 98,0 por ciento y no más de 102,0 por ciento de $C_{14}H_{11}ClN_2O_4S$, calculado sobre la sustancia seca y debe cumplir con las siguientes especificaciones.

Caracteres generales - Polvo cristalino blanco o blanco amarillento. Funde por encima de los 215 °C, con descomposición. Soluble en metanol; poco soluble en alcohol; prácticamente insoluble en agua, cloroformo y éter.

Sustancias de referencia - Clortalidona SR-FA. Acido 4'-cloro-3'-sulfamoil-2-benzofenona carboxílico SR-FA.

CONSERVACIÓN

En envases bien cerrados.

ENSAYOS

Identificación

A - Absorción infrarroja <460>. *En suspensión.*

B - Absorción ultravioleta <470>

Solvente: ácido clorhídrico 2 N en metanol 1 en 50.

Concentración: 100 µg por ml.

Las absorptividades a 275 nm, calculadas sobre la sustancia seca, no deben diferir en más de 4,0 %.

C - Disolver aproximadamente 50 mg de Clortalidona en 3 ml de ácido sulfúrico: se debe producir un color amarillo intenso.

Pérdida por secado <680>

Pesar exactamente alrededor de 2 g de Clortalidona, secar a 105 °C durante 4 horas: no debe perder más de 0,4 % de su peso.

Determinación del residuo de ignición <270>

No más de 0,1 %.

Límite de cloruro y sulfato <560>

Cloruro - Agitar 1,0 g de Clortalidona con 40 ml de agua durante 5 minutos y filtrar a través de

papel de filtro libre de cloruro previamente enjuagado con agua: el filtrado no debe presentar más cloruro que el que corresponde a 0,50 ml de ácido clorhídrico 0,020 N (0,035 %).

Límite de metales pesados <590>

Método II. No más de 0,001 %.

Límite de ácido 4'-cloro-3'-sulfamoil-2-benzofenona carboxílico (ACC)

Proceder según se indica en *Valoración*. Calcular la cantidad de ACC en la porción de Clortalidona en ensayo, relacionando las respuestas de los picos de CCA y del estándar interno, obtenidos a partir de la *Preparación muestra* y la *Preparación estándar*. No debe contener más de 1,0 %.

VALORACIÓN

Sistema cromatográfico - Emplear un equipo para cromatografía de líquidos con un detector ultravioleta ajustado a 254 nm y una columna de 25 cm × 4,6 mm con fase estacionaria constituida por octilsilano químicamente unido a partículas totalmente porosas de sílice de 3 a 10 µm de diámetro. El caudal debe ser aproximadamente 1,0 ml por minuto.

Fase móvil - Fosfato dibásico de amonio 0,01 M y metanol (3:2) y ajustar a pH 5,5 ± 0,1 con ácido fosfórico. Filtrar y desgasificar. Hacer los ajustes necesarios (ver *Aptitud del sistema* en 100. *Cromatografía*).

Solución del estándar interno - Preparar una solución de 2,7-naftalenodiol en metanol de aproximadamente 1,0 mg por ml.

Solución de ACC - Preparar una solución de Acido 4'-Cloro-3'-sulfamoil-2-benzofenona carboxílico SR-FA en metanol de aproximadamente 5 µg por ml.

Preparación estándar - Preparar una solución de Clortalidona SR-FA en metanol de aproximadamente 1 mg por ml. Transferir 5,0 ml de esta solución a un matraz aforado de 50 ml que contenga 5,0 ml de *Solución del estándar interno* y 10,0 ml de *Solución de ACC*. Completar a volumen con agua y mezclar.

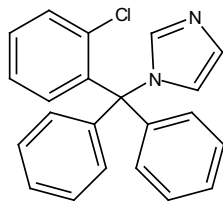
Preparación muestra - Pesar exactamente alrededor de 50 mg de Clortalidona, transferir a un matraz aforado de 50 ml, disolver en metanol, completar a volumen con el mismo solvente y mezclar. Transferir 5,0 ml de esta solución a un matraz aforado de 50 ml que contenga 5,0 ml de *Solución del estándar interno* y 10,0 ml de metanol. Completar a volumen con agua y mezclar.

Aptitud del sistema (ver 100. *Cromatografía*) - Cromatografiar la *Preparación estándar* y registrar las respuestas de los picos según se indica en *Procedimiento*: los tiempos de retención relativos de-

ben ser aproximadamente 0,5 para ACC, 0,8 para clortalidona y 1,0 para el estándar interno; la resolución R entre los picos de clortalidona y ACC no debe ser menor de 1,5; la resolución R entre los picos de clortalidona y el estándar interno no debe ser menor de 1,5; los factores de asimetría para los picos de clortalidona y de ACC no deben ser mayores de 2,0; la desviación estándar relativa para inyecciones repetidas no debe ser mayor de 2,0 %.

Procedimiento - Inyectar por separado en el cromatógrafo volúmenes iguales (aproximadamente 25 μ l) de la *Preparación estándar* y la *Preparación muestra*, registrar los cromatogramas y medir las respuestas de los picos principales. Calcular la cantidad de $C_{14}H_{11}ClN_2O_4S$ en la porción de Clortalidona en ensayo.

CLOTRIMAZOL



$C_{22}H_{17}ClN_2$ PM: 344,9 23593-75-1

Definición - Clotrimazol es 1-[(2-Clorofenil)difenilmetil]-1H-imidazol. Debe contener no menos de 98,5 por ciento y no más de 100,5 por ciento de $C_{22}H_{17}ClN_2$, calculado sobre la sustancia seca y debe cumplir con las siguientes especificaciones.

Caracteres generales - Polvo cristalino blanco o amarillo pálido. Funde aproximadamente a 142 °C, con descomposición. Fácilmente soluble en acetona, alcohol, cloroformo y metanol; prácticamente insoluble en agua.

Sustancias de referencia - Clotrimazol SR-FA. Impureza A de Clotrimazol SR-FA [(*o*-Clorofenil)-difenilmetanol].

CONSERVACIÓN

En envases de cierre perfecto.

ENSAYOS

Identificación

A - Absorción infrarroja <460>. *En fase sólida.*

B - Examinar los cromatogramas obtenidos en *Límite de imidazol*. La mancha principal en el cromatograma obtenido a partir de la *Solución muestra* se debe corresponder con la mancha principal obtenida con la *Solución estándar B*.

Determinación del residuo de ignición <270>

No más de 0,1 %.

Límite de metales pesados <590>

Método II. No más de 0,001 %.

Pérdida por secado <680>

Secar a 105 °C durante 2 horas: no debe perder más de 0,5 % de su peso.

Límite de imidazol

Fase estacionaria - Emplear una placa para cromatografía en capa delgada (ver 100. *Cromatografía*) recubierta con gel de sílice para cromatografía con indicador de fluorescencia, de 0,25 mm de espesor.

Fase móvil - Tolueno, *n*-propanol y amoníaco (90:10:0,5).

Solución estándar A - Preparar una solución de imidazol en alcohol de aproximadamente 100 µg por ml.

Solución estándar B - Preparar una solución de Clotrimazol SR-FA en alcohol de aproximadamente 25 mg por ml.

Solución muestra - Preparar una solución de Clotrimazol en alcohol de aproximadamente 50 mg por ml.

Procedimiento - Aplicar por separado sobre la placa, 10 µl de la *Solución muestra* y 10 µl de las *Soluciones estándar A* y *B*. Dejar secar las aplicaciones y desarrollar los cromatogramas hasta que el frente del solvente haya recorrido aproximadamente tres cuartas partes de la longitud de la placa. Retirar la placa de la cámara, marcar el frente del solvente y dejar secar al aire durante 5 minutos. Colocar la placa en un recipiente cerrado que contenga 100 g de iodo y dejar en reposo durante 60 minutos. Retirar la placa y observar los cromatogramas: la mancha obtenida a partir de la *Solución muestra*, con un valor de R_f similar a la mancha obtenida con la *Solución estándar A*, no debe ser mayor en tamaño o intensidad que la mancha obtenida con la *Solución estándar A* (0,2 % de imidazol).

Límite de (*o*-clorofenil)-difenilmetanol

Sistema cromatográfico - Emplear un equipo para cromatografía de líquidos con un detector ultravioleta ajustado a 254 nm y una columna de 25 cm × 4,6 mm con fase estacionaria constituida por octadecilsilano químicamente unido a partículas porosas de sílice de 5 µm de diámetro. El caudal debe ser aproximadamente 1,3 ml por minuto.

Solución de fosfato dibásico de potasio - Disolver 4,35 g de fosfato dibásico de potasio en agua y completar a 1 litro con el mismo solvente.

Fase móvil - Metanol y *Solución de fosfato dibásico de potasio* (68:32). Filtrar y desgasificar. Hacer los ajustes necesarios (ver *Aptitud del sistema en 100. Cromatografía*).

Solución madre del estándar - Pesar exactamente alrededor de 5 mg de Impureza A de Clotrimazol SR-FA, transferir a un matraz aforado de 10 ml y completar a volumen con metanol.

Solución estándar - Transferir 1 ml de *Solución madre del estándar* a un matraz aforado de 100 ml, agregar 25 ml de *Solución de fosfato dibásico de potasio* y completar a volumen con metanol.

Solución muestra - Pesar exactamente alrededor de 100 mg de Clotrimazol, transferir a un matraz aforado de 10 ml, agregar 5 ml de metanol para disolver y 2,5 ml de *Solución de fosfato dibásico de*

potasio, completar a volumen con metanol y mezclar.

Solución de resolución - Transferir 1 ml de *Solución madre del estándar* y 1 ml de *Solución muestra* a un matraz aforado de 50 ml, completar a volumen con *Fase móvil* y mezclar.

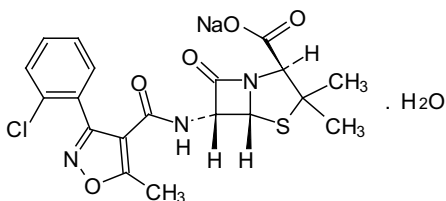
Aptitud del sistema (ver 100. *Cromatografía*) - Cromatografiar la *Solución de resolución* y registrar las respuestas de los picos según se indica en *Procedimiento*: la resolución *R* entre los picos de clotrimazol y (o-clorofenil)-difenilmetanol no debe ser menor de 1,9. Los tiempos de retención relativos deben ser aproximadamente 0,8 para (o-clorofenil)difenilmetanol y 1,0 para clotrimazol.

Procedimiento - Inyectar por separado en el cromatógrafo volúmenes iguales (aproximadamente 20 µl) de la *Solución estándar* y la *Solución muestra*, registrar los cromatogramas y medir las respuestas de los picos principales. Calcular el porcentaje de Impureza A de Clotrimazol en la porción en ensayo. No debe contener más de 0,5 %.

VALORACIÓN

Pesar exactamente alrededor de 300 mg de Clotrimazol, disolver en 80 ml de ácido acético glacial. Titular con ácido perclórico 0,1 N (SV) determinando el punto final potenciométricamente. Realizar una determinación con un blanco y hacer las correcciones necesarias (ver 780. *Volumetría*). Cada ml de ácido perclórico 0,1 N equivale a 34,48 mg de $C_{22}H_{17}Cl_2N_2$.

CLOXACILINA SÓDICA



$C_{19}H_{17}ClN_3NaO_5S \cdot H_2O$ PM: 475,9 7081-44-9

Definición - Cloxacilina Sódica es la sal monosódica del Ácido [2*S*-(2 α , 5 α , 6 β)]-6-[[[3-(2-clorofenil)-5-metil-4-isoxazolil] carbonil]amino]-3,3-dimetil-7-oxo-4-tia-1-azabiciclo[3.2.0]heptano-2-carboxílico. Debe contener no menos de 95,0 por ciento y no más de 101,0 por ciento de $C_{19}H_{18}ClN_3O_5S$ y debe cumplir con las siguientes especificaciones.

Caracteres generales - Polvo cristalino blanco o casi blanco. Higroscópico. Fácilmente soluble en agua y metanol; soluble en alcohol; poco soluble en cloroformo.

Sustancia de referencia - Cloxacilina Sódica SR-FA.

CONSERVACIÓN

En envases de cierre perfecto, a una temperatura que no exceda los 25 °C.

ENSAYOS

Identificación

A - Absorción infrarroja <460>. *En fase sólida.*

B - Debe cumplir con los ensayos para Sodio <410>.

Cristalinidad

Colocar partículas de Cloxacilina Sódica en aceite mineral, sobre un portaobjetos de vidrio. Examinar la mezcla empleando un microscopio óptico con luz polarizada: las partículas deben presentar birrefringencia y posiciones de extinción cuando se gira la platina del microscopio.

Determinación de la rotación óptica <170>

Rotación específica: Entre +160° y +169°, en base a la sustancia anhidra.

Solución muestra: 10 mg por ml, en agua.

Determinación del pH <250>

Entre 4,5 y 7,5, determinado sobre una solución de aproximadamente 10 mg por ml.

Determinación de agua <120>

Titulación volumétrica directa. Entre 3,0 y 5,0 %.

Ensayos de esterilidad <370>

Cuando en el rótulo se indique que Cloxacilina Sódica es estéril, debe cumplir con los requisitos según se indica en *Método de transferencia directa*, excepto que se debe usar *Medio tioglicolato* con solución de polisorbato 80 (1 en 200) y cantidad suficiente de penicilasa estéril para inactivar la cloxacilina en cada tubo, y *Caldo digerido de caseína-soja* con solución de polisorbato 80 (1 en 200) y cantidad suficiente de penicilasa estéril para inactivar la cloxacilina en cada tubo. Agitar los tubos una vez al día.

VALORACIÓN

Sistema cromatográfico - Emplear un equipo para cromatografía de líquidos con un detector ultravioleta ajustado a 225 nm y una columna de 25 cm \times 4,6 mm con fase estacionaria constituida por octadecilsilano químicamente unido a partículas porosas de sílice de 3 a 10 μ m de diámetro. El caudal debe ser aproximadamente 1,0 ml por minuto.

Solución reguladora de fosfato - Preparar una solución de fosfato monobásico de potasio 0,02 M en agua. Ajustar a pH 6,8 con hidróxido de sodio 2 N.

Fase móvil - *Solución reguladora de fosfato* y acetonitrilo (80:20). Filtrar y desgasificar. Hacer los ajustes necesarios (ver *Aptitud del sistema* en 100. *Cromatografía*).

Preparación estándar - Disolver una cantidad exactamente pesada de Cloxacilina Sódica SR-FA con *Solución reguladora de fosfato* para obtener una solución de aproximadamente 0,55 mg por ml.

Preparación muestra - Pesar exactamente alrededor de 110 mg de Cloxacilina Sódica y transferir a un matraz aforado de 200 ml. Disolver en *Solución reguladora de fosfato*, completar a volumen con el mismo solvente y mezclar.

Aptitud del sistema (ver 100. *Cromatografía*) - Cromatografiar la *Preparación estándar* y registrar las respuestas de los picos según se indica en *Procedimiento*: el factor de asimetría para el pico de cloxacilina no debe ser mayor de 1,8; y la desviación estándar relativa para inyecciones repetidas no debe ser mayor de 2,0 %.

Procedimiento - Inyectar por separado en el cromatógrafo volúmenes iguales (aproximadamente 20 μ l) de la *Preparación estándar* y la *Preparación muestra*. Registrar los cromatogramas y medir las respuestas de los picos principales. Calcular la cantidad de cloxacilina $C_{19}H_{18}ClN_3O_5S$ en la porción de Cloxacilina Sódica en ensayo.

ROTULADO

Cuando la Cloxacilina Sódica esté destinada a la preparación de formas farmacéuticas estériles, indicar en el rótulo que es estéril.

COBRE, SULFATO DE

SO₄Cu.5H₂O PM: 249,7 7758-99-8

Definición - Sulfato de Cobre debe contener no menos de 99,0 por ciento y no más de 101,0 por ciento de SO₄Cu calculado sobre la sustancia seca y debe cumplir con las siguientes especificaciones.

Caracteres generales - Polvo azul cristalino o cristales transparentes azules. Fácilmente soluble en agua; soluble en metanol y prácticamente insoluble en alcohol.

CONSERVACIÓN

En envases bien cerrados.

ENSAYOS

Identificación

A - Disolver 5 g de Sulfato de Cobre en 100 ml de agua [NOTA: conservar esta solución para el ensayo de *Identificación B* y para la *Solución muestra* en *Límite de cloruro*]. Transferir 1 ml de esta solución a un tubo de ensayo, agregar gota a gota una solución de amoníaco 3,4 % p/v, hasta obtener un precipitado azul. El agregado de una mayor cantidad de amoníaco diluido disuelve el precipitado y produce un color azul oscuro.

B - Diluir 1 ml de la solución obtenida en el ensayo de *Identificación A* a 5 ml con agua: la solución debe responder a los ensayos para *Sulfato* <410>.

Aspecto de la solución

Preparar una solución de Sulfato de Cobre en agua de aproximadamente 0,05 g por ml: la solución debe ser clara.

Límite de cloruro

Solución muestra - Diluir 10 ml de la solución obtenida en el ensayo de *Identificación A* a 15 ml con agua.

Procedimiento - A 15 ml de la *Solución muestra* agregar 1 ml de ácido nítrico al 12,5 % p/v y transferir la mezcla a un tubo de ensayo que contenga 1 ml de nitrato de plata (SR) y proteger de la luz. Proceder del mismo modo con una mezcla constituida por 10 ml de solución de cloruro (5 ppm) (SL) y 5 ml de agua. Luego de 5 minutos, si la *Solución muestra* presenta opalescencia, ésta no debe ser más intensa que la del control (0,1 %).

Límite de hierro

Solución muestra - Transferir 0,5 g de Sulfato de Cobre a un matraz aforado de 25 ml, disolver con 10 ml de agua, agregar 2,5 ml de ácido nítrico libre de plomo y completar a volumen con agua.

Soluciones estándar - Preparar las soluciones estándar utilizando *Solución de hierro (20 ppm) (SL)*, agregando 2,5 ml de ácido nítrico libre de plomo y diluyendo a 25 ml con agua.

Solución blanco - Transferir 2,5 ml de ácido nítrico libre de plomo a un matraz aforado de 25 ml y completar a volumen con agua.

Procedimiento - Determinar las absorbancias de la *Solución muestra* y de las *Soluciones estándar*, (ver 440. *Espectrofotometría de absorción y emisión atómica. Método I*) con un espectrofotómetro ajustado a 248,3 nm equipado con una lámpara de cátodo hueco de hierro y una llama de aire-acetileno. Emplear la *Solución blanco* para llevar a cero la lectura del aparato. [NOTA: el cobre podría formar acetiluros explosivos con el acetileno. Limpiar el mechero minuciosamente antes que este se seque.]. La *Solución muestra* no debe contener más de 100 ppm de hierro.

Límite de plomo

Solución muestra - Transferir 2,5 g de Sulfato de Cobre a un matraz aforado de 25 ml, disolver con 10 ml de agua, agregar 2,5 ml de ácido nítrico libre de plomo y completar a volumen con agua.

Soluciones estándar - Preparar las soluciones estándar utilizando *Solución de plomo (100 ppm) (SL)*, agregando 2,5 ml de ácido nítrico libre de plomo y diluyendo a 25 ml con agua.

Solución blanco - Transferir 2,5 ml de ácido nítrico libre de plomo a un matraz aforado de 25 ml y completar a volumen con agua.

Procedimiento - Determinar las absorbancias de la *Solución muestra* y de las *Soluciones estándar*, (ver 440. *Espectrofotometría de absorción y emisión atómica. Método I*) con un espectrofotómetro ajustado a 217,0 nm equipado con una lámpara de cátodo hueco de plomo y una llama de aire-acetileno. Emplear la *Solución blanco* para llevar a cero la lectura del aparato. [NOTA: el cobre podría formar acetilidos/acetiluros explosivos con el acetileno. Limpiar el mechero minuciosamente antes que este se seque.]. La *Solución muestra* no debe contener más de 50 ppm de hierro.

Pérdida por secado <680>

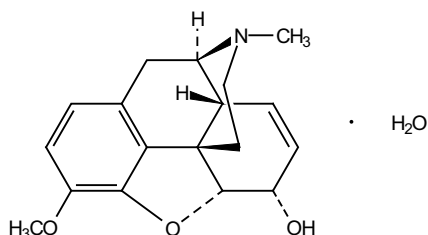
Secar a 250 ± 10 °C hasta peso constante: debe perder entre 35,0 a 36,5 % de su peso.

VALORACIÓN

Pesar exactamente alrededor de 200 mg de Sulfato de Cobre, disolver en 50 ml de agua, agregar 2 ml de ácido sulfúrico y 3,0 g de ioduro de potasio. Titular con Tiosulfato de sodio 0,1 N (SV), agregando 2 ml de Almidón (SR) hacia el final de la titulación. Determinar el punto final potenciométrico.

camente. Cada ml de Tiosulfato de sodio
0,1 N (SV) equivale a 24,97 mg de $\text{SO}_4\text{Cu}\cdot 5\text{H}_2\text{O}$.

CODEÍNA



$\text{C}_{18}\text{H}_{21}\text{NO}_3 \cdot \text{H}_2\text{O}$ PM: 317,4 6059-47-8

Anhidro PM: 299,4 76-57-3

Definición - Codeína es (5 α , 6 α)-7,8-Didehidro-4,5-epoxi-3-metoxi-17-metilmorfinan-6-ol. Debe contener no menos de 98,5 por ciento y no más de 100,5 por ciento de $\text{C}_{18}\text{H}_{21}\text{NO}_3$, determinada sobre la sustancia seca y debe cumplir con las siguientes especificaciones.

Caracteres generales - Polvo cristalino blanco o cristales incoloros o blancos. Eflorescente al aire seco y es afectado por la luz. En soluciones ácidas o alcohólicas es levorrotatoria. Una solución saturada es alcalina al tornasol. Muy soluble en cloroformo; fácilmente soluble en alcohol; moderadamente soluble en éter; poco soluble en agua. Cuando se calienta con una cantidad de agua insuficiente para una total disolución, funde formando un aceite que cristaliza al enfriar.

Sustancia de referencia - Sulfato de Codeína SR-FA.

CONSERVACIÓN

En envases inactínicos de cierre perfecto.

ENSAYOS

Identificación

A - Absorción ultravioleta <470>

Solvente: ácido sulfúrico 0,1 N.

Concentración: 100 μg por ml.

La absorptividad a 284 nm, calculada sobre la sustancia seca, debe ser entre 112,9 y 119,9 % de la del Sulfato de Codeína SR-FA.

B - Absorción infrarroja <460>. *En fase sólida.* Disolver 50 mg de Sulfato de Codeína SR-FA en 15 ml de agua, alcalinizar con hidróxido de amonio 6 N y extraer con varias porciones de 10 ml de cloroformo, evaporar los extractos clorofórmicos combinados en un rotavapor y secar a 80 °C durante 4 horas. Proceder de igual manera con la muestra.

C - A 10 mg de Codeína, agregar 1 ml de ácido

sulfúrico y 0,05 ml de una solución de cloruro férrico al 1,3 %. Calentar en un baño de agua: se debe desarrollar color azul que cambia al rojo con el agregado de 0,05 ml de ácido nítrico.

Determinación del punto de fusión <260>

Cuando se seca previamente, funde entre 154 y 158 °C, con un intervalo de fusión no mayor de 2 °C.

Ensayo de sustancias fácilmente carbonizables <350>

Disolver 10 mg de Codeína en 5 ml de ácido sulfúrico (SR); el color de la solución no debe ser más intenso que el de la *Solución de comparación S*.

Pureza cromatográfica

Fase estacionaria - Emplear una placa para cromatografía en capa delgada (ver 100. *Cromatografía*) recubierta con gel de sílice para cromatografía, de 0,25 mm de espesor.

Fase móvil - Alcohol absoluto, ciclohexano e hidróxido de amonio (72:30:6).

Solución muestra A - Preparar una solución de Codeína en alcohol absoluto de aproximadamente 40 mg por ml.

Solución muestra B - Diluir 2,0 ml de la *Solución muestra A* a 100 ml con alcohol absoluto.

Solución muestra C - Diluir 1,0 ml de la *Solución muestra A* a 100 ml con alcohol absoluto.

Revelador - Mezclar 3 ml de solución de ácido cloroplátinico al 10 % con 97 ml de agua y agregar 100 ml de solución de yoduro de potasio al 6 %.

Procedimiento - Aplicar por separado sobre la placa 10 μl de las *Soluciones muestra A, B y C*. Dejar secar las aplicaciones y desarrollar los cromatogramas hasta que el frente del solvente haya recorrido aproximadamente tres cuartas partes de la longitud de la placa. Retirar la placa de la cámara, marcar el frente del solvente y dejar evaporar. Pulverizar sobre la placa con *Revelador*: a excepción de la mancha principal y de cualquier otra mancha observada en el origen, ninguna mancha en el cromatograma obtenido a partir de la *Solución muestra A* debe ser más intensa que la obtenida con la *Solución muestra B* (2 %) y no más de una mancha con un valor de R_f mayor que el de la mancha principal debe ser más intensa que la obtenida con la *Solución muestra C* (1 %).

Determinación del residuo de ignición <270>

No más de 0,1 %.

Límite de morfina

Disolver 50 mg de ferricianuro de potasio en 10 ml de agua, agregar 1 gota de cloruro férrico (SR) y 1 ml de una solución de Codeína al 1 %, neutra o levemente acidificada con la ayuda de ácido sulfúrico: no se debe producir color azul inmediatamente.

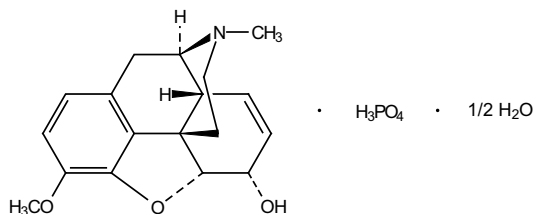
Pérdida por secado <680>

Secar a 80 °C durante 4 horas: no debe perder más de 6,0 % de su peso.

VALORACIÓN

Pesar exactamente alrededor de 400 mg de Codeína, previamente secada, y disolver en 30,0 ml de ácido sulfúrico 0,1 N (SV) con calentamiento. Enfriar y agregar 10 ml de agua. Agregar rojo de metilo (SR) y titular el exceso de ácido con hidróxido de sodio 0,1 N (SV). Realizar una determinación con un blanco y hacer las correcciones necesarias (ver 780. *Titulaciones residuales en Volumetría*). Cada ml de ácido sulfúrico 0,1 N equivale a 29,94 mg de $C_{18}H_{21}NO_3$.

CODEÍNA, FOSFATO DE



$\text{C}_{18}\text{H}_{21}\text{NO}_3 \cdot \text{H}_3\text{PO}_4 \cdot \frac{1}{2}\text{H}_2\text{O}$ PM: 406,4 41444-62-6

Anhidro PM: 397,4 52-28-8

Definición - Fosfato de Codeína es Fosfato de (5 α ,6 α)-7,8-didehidro-4,5-epoxi-3-metoxi-17-metilmorfinan-6-ol (1:1), hemihidrato. Debe contener no menos de 99,0 por ciento y no más de 101,5 por ciento de $\text{C}_{18}\text{H}_{21}\text{NO}_3 \cdot \text{H}_3\text{PO}_4$, calculado sobre la sustancia anhidra y debe cumplir con las siguientes especificaciones.

Caracteres generales - Polvo cristalino blanco o cristales aciculares blancos. Fotosensible. Sus soluciones son ácidas al tornasol. Muy soluble en agua caliente; fácilmente soluble en agua; soluble en alcohol a ebullición; poco soluble en alcohol.

Sustancia de referencia - Fosfato de Codeína SR-FA.

CONSERVACIÓN

En envases inactínicos de cierre perfecto.

ENSAYOS

Identificación

A - Absorción infrarroja <460>. *En fase sólida.*

B - Neutralizar una solución de Fosfato de Codeína 1 en 50 con hidróxido de amonio 6 N y agregar nitrato de plata (SR): se debe formar un precipitado amarillo de fosfato de plata soluble en ácido nítrico 2 N y en hidróxido de amonio 6 N.

Acidez

Disolver 100 mg de Fosfato de Codeína en 20 ml de agua y titular con hidróxido de sodio 0,010 N a pH 5,4, empleando un medidor de pH: no se debe requerir más de 1,0 ml de hidróxido de sodio 0,010 N.

Determinación de agua <120>

Titulación volumétrica directa. No más de 3,0 %.

Límite de cloruro

A 10 ml de una solución de Fosfato de Codeína 1 en 100 acidificada con ácido nítrico, agregar unas

gotas de nitrato de plata (SR): no se debe producir opalescencia de inmediato.

Límite de sulfato

A 10 ml de una solución de Fosfato de Codeína 1 en 100, agregar unas gotas de cloruro de bario (SR): no se debe producir turbidez de inmediato.

Límite de morfina

Disolver 50 mg de ferricianuro de potasio en 10 ml de agua y agregar 1 gota de cloruro férrico (SR) y 1 ml de una solución de Fosfato de Codeína 1 en 100: no se debe producir coloración azul de inmediato.

Pureza cromatográfica

Fase estacionaria, Fase móvil y Revelador - Proceder según se indica en *Pureza cromatográfica en Codeína.*

Solución muestra - Preparar una solución de Fosfato de Codeína en una mezcla de ácido clorhídrico 0,01 N y alcohol absoluto (4:1) de aproximadamente 40 mg por ml.

Solución estándar A - Transferir 2,0 ml de la *Solución muestra* y diluir con una mezcla de ácido clorhídrico 0,01 N y alcohol absoluto (4:1) a 100 ml.

Solución estándar B - Transferir 1,0 ml de la *Solución estándar A* y diluir con una mezcla de ácido clorhídrico 0,01 N y alcohol absoluto (4:1) a 100 ml.

Revelador - Mezclar 3 ml de solución de ácido cloroplátinico al 10 % con 97 ml de agua y agregar 100 ml de solución de yoduro de potasio al 6 %.

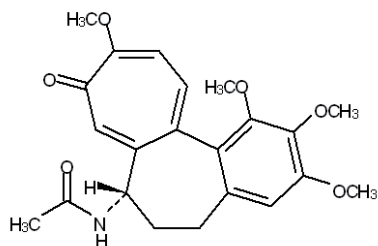
Procedimiento - Aplicar por separado sobre la placa 10 μl de la *Solución muestra* y 10 μl de las *Soluciones estándar A* y *B*. Dejar secar las aplicaciones y desarrollar los cromatogramas hasta que el frente del solvente haya recorrido aproximadamente tres cuartas partes de la longitud de la placa. Retirar la placa de la cámara, marcar el frente del solvente y dejar evaporar. Pulverizar sobre la placa con *Revelador* y examinar los cromatogramas: a excepción de la mancha principal y de cualquier otra mancha observada en el origen, ninguna mancha obtenida a partir de la *Solución muestra* debe ser más intensa que la mancha principal obtenida con la *Solución estándar A* (2 %) y no más de una mancha con un valor de R_f mayor que el de la mancha principal debe ser más intensa que la mancha principal obtenida con la *Solución estándar B* (1 %).

VALORACIÓN

Pesar exactamente alrededor de 1,0 g de Fosfato de Codeína, disolver con 50 ml de ácido acético glacial, calentando suavemente si fuera necesario

para disolver. Titular con ácido perclórico 0,1 N (SV), determinando el punto final potenciométricamente. Realizar una determinación con un blanco y hacer las correcciones necesarias (ver 780. *Volumetría*). Cada ml de ácido perclórico 0,1 N equivale a 39,74 mg de $C_{18}H_{21}NO_3 \cdot H_3PO_4$.

COLCHICINA



C₂₂H₂₅NO₆

PM: 399,5

64-86-8

Definición - Es un alcaloide contenido en diversas especies de *Colchicum*. Colchicina es (*S*)-*N*-(5,6,7,9-tetrahidro-1,2,3,10-tetrametoxi-9-oxobenzó [*a*]heptalen-7-il)acetamida. Debe contener no menos de 94,0 por ciento y no más de 101,0 por ciento de C₂₂H₂₅NO₆, calculado sobre la sustancia anhidra, libre de solventes y debe cumplir con las siguientes especificaciones.

Caracteres generales - Polvo cristalino o amorfo de color amarillo pálido a amarillo verdoso. Se oscurece por acción de la luz. Fácilmente soluble en alcohol y cloroformo; soluble en agua; poco soluble en éter.

Sustancia de referencia - Colchicina SR-FA.

CONSERVACIÓN

En envases inactivos de cierre perfecto.

ENSAYOS

Precaución - Colchicina es extremadamente venenosa.

Identificación

A - Absorción infrarroja <460>. *En fase sólida*. [NOTA: ignorar cualquier banda de absorción que aparezca a 1.735 cm⁻¹.]

B - Examinar los cromatogramas obtenidos en *Valoración*. El tiempo de retención del pico principal en el cromatograma obtenido a partir de la *Preparación muestra* se debe corresponder con el obtenido en la *Preparación estándar*.

Determinación de la rotación óptica <170>

Rotación específica: Entre -240° y -250°, calculada sobre la sustancia anhidra y libre de solventes.

Solución muestra: 10 mg por ml, en alcohol.

Determinación de agua <120>

Titulación volumétrica directa. No más de 2,0 %.

Límite de colchicina

A 5 ml de una solución de Colchicina al 1 % agregar 2 gotas de cloruro férrico (SR): no se debe de

sarrollar color verde.

Límite de acetato de etilo

Sistema cromatográfico - Emplear un equipo para cromatografía de gases con un detector de ionización a la llama y una columna de 1,5 m × 4 mm con fase estacionaria constituida por polietilenglicol 1.000 al 10 % p/p, sobre un soporte de tierra de diatomeas silanizada para cromatografía. Mantener la columna, el inyector y el detector a 75, 130 y 150 °C, respectivamente. Emplear nitrógeno como gas transportador con un caudal de 30 ml por minuto.

Solución del estándar interno - Transferir 1,0 ml de alcohol absoluto a un matraz aforado de 100 ml y completar a volumen con agua. Transferir 10,0 ml de esta solución a un matraz aforado de 50,0 ml y completar a volumen con agua.

Solución estándar - Transferir 1,0 ml de acetato de etilo a un matraz aforado de 1 litro, disolver y completar a volumen con agua. A 1,0 ml de esta solución agregar 5,0 ml de *Solución del estándar interno* y diluir con agua a 10,0 ml.

Solución muestra - Pesar exactamente alrededor de 100 mg de Colchicina y disolver en agua. Agregar 5,0 ml de *Solución del estándar interno* y diluir con agua a 10,0 ml.

Procedimiento - Inyectar por separado en el cromatógrafo volúmenes iguales (aproximadamente 20 µl) de la *Solución estándar* y la *Solución muestra*, registrar los cromatogramas y medir las respuestas de los picos. Calcular el porcentaje en peso de acetato de etilo en la porción de Colchicina en ensayo, considerando como densidad del mismo a 20 °C, 0,901 g por ml: no debe contener más de 6,0 % p/p.

Determinación del residuo de ignición <270>

No más de 0,1 %.

Pureza cromatográfica

Examinar los cromatogramas obtenidos en *Valoración*. La suma de las respuestas de todos los picos, con excepción del pico de colchicina, que eluyen dentro de un intervalo de 1,5 veces el tiempo de retención de colchicina, no debe ser mayor de 5,0 % de la suma de todas las respuestas obtenidas.

Impurezas orgánicas volátiles <520>

Método I. El límite de cloroformo es 100 ppm.

VALORACIÓN

Sistema cromatográfico - Emplear un equipo para cromatografía de líquidos con un detector ultravioleta ajustado a 254 nm y una columna de 25 cm × 4,6 mm con fase estacionaria constituida por octilsilano químicamente unido a partículas porosas de sílice de 3 a 10 µm de diámetro. El caudal debe ser aproximadamente 1,0 ml por minuto.

Fase móvil - Diluir 45 ml de fosfato monobásico de potasio 0,5 M con agua a 450 ml. Agregar aproximadamente 530 ml de metanol, enfriar a temperatura ambiente y completar a 1 litro con metanol. Ajustar con ácido fosfórico 0,5 M a pH $5,50 \pm 0,05$ y filtrar a través de una membrana filtrante de $0,45 \mu\text{m}$. Hacer los ajustes necesarios (ver *Aptitud del sistema* en 100. *Cromatografía*).

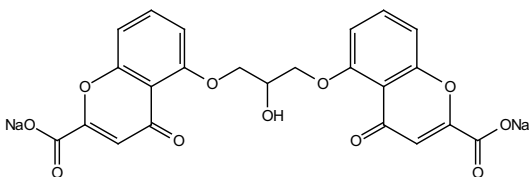
Preparación estándar - Disolver una cantidad exactamente pesada de Colchicina SR-FA en una mezcla de metanol y agua (1:1) y diluir, cuantitativamente y en etapas, con la misma mezcla para obtener una solución de aproximadamente $6 \mu\text{g}$ de Colchicina SR-FA por ml. Esta solución es estable durante 4 meses cuando se almacena en envases de cierre perfecto y en la oscuridad.

Preparación muestra - [NOTA: preparar en el momento de su uso]. Pesar exactamente alrededor de 60 mg de Colchicina y transferir a un matraz aforado de 500 ml. Disolver en una mezcla de metanol y agua (1:1) y completar a volumen con la misma mezcla. Transferir 5,0 ml de esta solución a un matraz aforado de 100 ml y completar a volumen con la misma mezcla.

Aptitud del sistema (ver 100. *Cromatografía*) - Cromatografiar la *Preparación estándar* y registrar las respuestas de los picos según se indica en *Procedimiento*: la eficiencia de la columna no debe ser menor de 4.500 platos teóricos; la desviación estándar relativa para inyecciones repetidas no debe ser mayor de 2,0 %.

Procedimiento - Inyectar por separado en el cromatógrafo volúmenes iguales (aproximadamente $20 \mu\text{l}$) de la *Preparación estándar* y la *Preparación muestra*, registrar los cromatogramas y medir las respuestas de todos los picos registrados durante 1,5 veces el tiempo de retención de colchicina. El tiempo de retención para el pico de colchicina debe estar comprendido entre 5,5 y 9,5 minutos. Calcular la cantidad de $\text{C}_{22}\text{H}_{25}\text{NO}_6$ en la porción de Colchicina en ensayo.

CROMOGLICATO SÓDICO



$C_{23}H_{14}Na_2O_{11}$

PM: 512,3

15826-37-6

Sinonimia - Cromolín Sódico.

Definición - Cromoglicato Sódico es la Sal sódica del ácido 5,5'-[(2-hidroxi-1,3-propanodii) bis(oxi)]bis[4-oxo-4H-1-benzopirano-2-carboxílico]. Debe contener no menos de 98,0 por ciento y no más de 101,0 por ciento de $C_{23}H_{14}Na_2O_{11}$, calculado sobre la sustancia anhidra y debe cumplir con las siguientes especificaciones.

Caracteres generales - Polvo cristalino blanco. Inodoro e higroscópico. Soluble en agua; insoluble en alcohol y cloroformo.

Sustancia de referencia - Cromoglicato Sódico SR-FA.

CONSERVACIÓN

En envases inactivos de cierre perfecto.

ENSAYOS

Identificación

A - Absorción infrarroja <460>. *En fase sólida.*

B - Absorción ultravioleta <470>. El espectro de absorción ultravioleta de una solución de Cromoglicato Sódico en *Solución reguladora de fosfato de sodio pH 7,4* (1 en 40.000), preparada según se indica en *Valoración*, debe presentar máximos a las mismas longitudes de onda que una solución similar de Cromoglicato Sódico SR-FA.

Acidez o alcalinidad

Disolver 1,0 g de Cromoglicato Sódico en 25 ml de agua libre de dióxido de carbono y agregar dos gotas de azul de bromotimol (SR). Si la solución fuera amarilla, no deben consumirse más de 0,25 ml de hidróxido de sodio 0,1 N para producir color azul. Si la solución fuera azul, no deben consumirse más de 0,25 ml de ácido clorhídrico 0,1 N para producir color amarillo.

Determinación de agua <120>

Titulación volumétrica directa. No más de 10,0 %.

Sustancias relacionadas

Fase estacionaria - Emplear una placa para cromatografía en capa delgada (ver 100. *Cromatografía*) recubierta con gel de sílice para cromatografía con indicador de fluorescencia, de 0,25 mm de espesor.

Diluyente - Agua, tetrahidrofurano libre de estabilizantes y acetona (6:4:1).

Fase móvil - Cloroformo, metanol y ácido acético glacial (9:9:2).

Solución estándar A - Preparar una solución de Cromoglicato Sódico SR-FA en *Diluyente* de aproximadamente 10 mg por ml.

Solución estándar B - Diluir cuantitativamente un volumen de *Solución estándar A* con *Diluyente* para obtener una solución de aproximadamente 0,05 mg por ml.

Solución muestra - Disolver 100 mg de Cromoglicato Sódico en 10,0 ml de *Diluyente*.

Procedimiento - Aplicar por separado sobre la placa 10 μ l de la *Solución estándar A*, 10 μ l de la *Solución estándar B* y 10 μ l de la *Solución muestra*. Dejar secar las aplicaciones y desarrollar los cromatogramas hasta que el frente del solvente haya recorrido aproximadamente tres cuartas partes de la longitud de la placa. Retirar la placa de la cámara, marcar el frente del solvente y dejar secar al aire. Examinar las manchas bajo luz ultravioleta a 254 nm: el valor de R_f de la mancha principal en el cromatograma obtenido a partir de la *Solución muestra* se debe corresponder con el obtenido con la *Solución estándar A*. Ninguna mancha en el cromatograma obtenido a partir de la *Solución muestra*, localizada por encima de la mancha principal debe ser más intensa que la mancha obtenida con la *Solución estándar B* (0,5 %).

Límite de oxalato

Disolver 100 mg de Cromoglicato Sódico en 20 ml de agua, agregar 5,0 ml de salicilato de hierro (SR) y diluir con agua a 50 ml. Determinar la absorbancia de la solución a 480 nm empleando agua como blanco. La absorbancia de esta solución no debe ser menor que la de una solución que contenga 350 μ g de ácido oxálico, preparada del mismo modo (0,35 %).

Impurezas orgánicas volátiles <520>

Método I.

Límite de metales pesados <590>

Método II. No más de 0,002 %.

VALORACIÓN

Solución reguladora de fosfato de sodio pH 7,4 - Disolver 70 g de fosfato dibásico de sodio anhidro en 900 ml de agua. Ajustar a pH 7,4 me-

dante el agregado de ácido fosfórico diluido (1 en 10). Diluir con agua a 1 litro y mezclar. Transferir 10 ml de esta solución a un matraz aforado de 100 ml, completar a volumen con agua y mezclar.

Preparación estándar - Disolver una cantidad exactamente pesada de Cromoglicato Sódico SR-FA en agua para obtener una solución de aproximadamente 250 μg por ml. Transferir 10 ml de esta solución a un matraz aforado de 100 ml, agregar 1 ml de *Solución reguladora de fosfato de sodio pH 7,4*, completar a volumen con agua y mezclar para obtener una solución de aproximadamente 25 μg por ml.

Preparación muestra - Pesar exactamente alrededor de 100 mg de Cromoglicato Sódico, transferir a un matraz aforado de 1 litro, disolver en aproximadamente 100 ml de agua, completar a volumen con agua y mezclar. Transferir 25 ml de esta solución en un matraz aforado de 100 ml, agregar 1 ml de *Solución reguladora de fosfato de sodio pH 7,4*, completar a volumen con agua y mezclar.

Procedimiento - Determinar concomitantemente las absorbancias de la *Preparación estándar* y la *Preparación muestra* en celdas de 1 cm, a la longitud de onda de máxima absorción, aproximadamente 326 nm, con un espectrofotómetro apropiado, empleando *Solución reguladora de fosfato de sodio pH 7,4* (1 en 100) como blanco. Calcular la cantidad de $\text{C}_{23}\text{H}_{14}\text{Na}_2\text{O}_{11}$ en la porción de Cromoglicato Sódico en ensayo.

CROSCARAMELOSA SÓDICA

Definición - Croscaramelosa Sódica es la Sal sódica de la celulosa parcialmente *o*-carboximetilada entrecruzada y debe cumplir con las siguientes especificaciones.

Caracteres generales - Polvo blanco o blanco grisáceo. Moderadamente soluble en agua; prácticamente insoluble en acetona, alcohol y tolueno.

CONSERVACIÓN

En envases bien cerrados.

ENSAYOS

Identificación

A - A 1 g de Croscaramelosa Sódica agregar 100 ml de solución de azul de metileno (1 en 250.000), mezclar y dejar sedimentar: debe absorber el azul de metileno y sedimentar como una masa azul fibrosa.

B - A 1 g de Croscaramelosa Sódica agregar 50 ml de agua y mezclar. Transferir 1 ml a un tubo de ensayo pequeño y agregar 1 ml de agua y 5 gotas de 1-naftol (SR). Inclinar el tubo de ensayo y cuidadosamente agregar 2 ml de ácido sulfúrico por el lateral del tubo para formar una capa inferior: debe desarrollarse una coloración rojiza-violeta en la interfase.

C - Una solución de Croscaramelosa Sódica 1 en 50 debe responder a los ensayos para *Sodio* <410>.

Determinación del pH <250>

A 1 g de Croscaramelosa Sódica agregar 100 ml de agua y mezclar durante 5 minutos: el pH de la dispersión debe estar comprendido entre 5,0 a 7,0.

Determinación del residuo de ignición <270>

Entre 14,0 y 28,0 % calculado sobre la sustancia seca determinado a 600 ± 50 °C. Emplear suficiente cantidad de ácido sulfúrico para humedecer todo el residuo luego del paso inicial de carbonización y ácido sulfúrico adicional si queda una excesiva cantidad de material carbonizado luego de la volatilización inicial completa de humos blancos.

Volumen de sedimentación

Agregar 1,5 g de Croscaramelosa Sódica, en porciones de 0,5 g, a 75 ml de agua en un recipiente cilíndrico de 100 ml, agitar vigorosamente luego de cada agregado y completar a volumen con agua. Agitar nuevamente hasta que todo el polvo se haya distribuido homogéneamente y dejar reposar durante 4 horas: el volumen de la masa sedimentada debe ser de 10,0 a 30,0 ml.

Límite de metales pesados <590>

Método II. No más de 0,001 %.

Pérdida por secado <680>

Secar a 105 °C durante 6 horas: no debe perder más de 10,0 % de su peso.

Impurezas orgánicas volátiles <520>

Método II.

Control microbiológico de productos no obligatoriamente estériles <90>

El recuento de microorganismos aerobios viables totales no debe ser mayor que 10^3 bacterias ni 10^2 hongos por g determinados por recuento en placa. La sustancia en ensayo debe cumplir con el ensayo para *Escherichia coli*.

Grado de sustitución

Pesar exactamente alrededor de 1 g de Croscaramelosa Sódica, transferir a un matraz aforado de 500 ml y agregar 300 ml de solución de cloruro de sodio al 10 % y 25,0 ml de hidróxido de sodio 0,1 N (SV). Tapar y dejar reposar durante 5 minutos con agitación intermitente. Agregar 5 gotas de púrpura de *m*-cresol (SR) y 15 ml de ácido clorhídrico 0,1 N (SV). Tapar y agitar. Si la solución es púrpura agregar porciones de 1 ml de ácido clorhídrico 0,1 N hasta que se vuelva amarilla, agitando luego de cada agregado y titular con hidróxido de sodio 0,1 N (SV) hasta punto final púrpura. Realizar una determinación con un blanco y hacer las correcciones necesarias (ver 780. *Volumetría*). Calcular el grado de sustitución *A* del ácido carboximetil de la porción de Croscaramelosa Sódica en ensayo, por la fórmula siguiente:

$$1150n/(7102 - 412n - 80R)$$

en la cual *n* es el número de miliequivalentes de valorante que se necesitan para neutralizar 1 g de Croscaramelosa Sódica calculada sobre la sustancia seca, y *R* es el porcentaje de residuo de ignición de la Croscaramelosa Sódica obtenido en el ensayo 270. *Determinación del residuo de ignición.*

Calcular el grado de sustitución *B* de carboximetil sódico de la porción de Croscaramelosa Sódica en ensayo, por la fórmula siguiente:

$$(162 + 58A)R/(7102 - 80R)$$

en la cual *A* es el grado de sustitución del ácido carboximetil y *R* es el porcentaje de residuo de ignición de la Croscaramelosa Sódica obtenido en el ensayo 270. *Determinación del residuo de ignición.*

El grado de sustitución es la sumatoria de *A* y *B* y debe estar comprendido entre 0,60 y 0,85 calculado sobre la sustancia seca.

Contenido de sustancias solubles en agua

Pesar exactamente alrededor de 10 g de Crosca-ramelosa Sódica, transferir a un matraz aforado de 800 ml de agua, completar a volumen con agua y agitar durante 1 minuto cada 10 minutos los primeros treinta minutos. Dejar reposar durante 1 hora y centrifugar si es necesario. Decantar 200 ml del sobrenadante aplicando vacío, recolectar 150 ml del filtrado en un recipiente previamente pesado y pesar. Concentrar a pequeño volumen, secar a 105 °C durante 4 horas y pesar. Calcular el contenido en porcentaje de sustancias solubles en agua de la porción de Crosca-ramelosa Sódica en ensayo, calculada sobre la sustancia seca, por la fórmula siguiente:

$$100P_s(800 + P_m)/[P_mP_f(1 - 0,01R)]$$

en la cual P_m es el peso en g de la porción de Crosca-ramelosa Sódica en ensayo, P_s es el peso en g de la sustancia seca, P_f es el peso en g de la sustancia filtrada y R es el porcentaje de residuo de ignición de la Crosca-ramelosa Sódica obtenido en el ensayo 270. *Determinación del residuo de ignición:* no debe encontrarse más de 10,0 %.

Cloruro de sodio y glicolato de sodio

Cloruro de sodio - Pesar exactamente alrededor de 5 g de Crosca-ramelosa Sódica en un recipiente de 250 ml, agregar 50 ml de agua y 5 ml de peróxido de hidrógeno al 30 % y calentar en baño de vapor durante 20 minutos agitando ocasionalmente para lograr hidratación total. Enfriar, agregar 100 ml de agua y 10 ml de ácido nítrico y titular con nitrato de plata 0,05 N (SV), determinando el punto final potenciométricamente empleando un electrodo indicador de plata y un electrodo de referencia de doble unión que contenga solución de nitrato de plata al 10 % en la camisa externa y una solución de relleno estándar en la camisa interna y agitando constantemente (ver 780. Volumetría). Calcular el contenido en porcentaje de cloruro de sodio en la porción de Crosca-ramelosa Sódica en ensayo, por la fórmula siguiente:

$$584,4VN/[(100 - R)P]$$

en la cual V es el volumen en ml de nitrato de plata consumido, N es la normalidad del nitrato de plata, R es el porcentaje de residuo de ignición de la Crosca-ramelosa Sódica obtenido en el 270. *Determinación del residuo de ignición,* P es el peso en g de la porción de Crosca-ramelosa en ensayo.

Glicolato sódico

Solución blanco - Transferir 2 ml de una solución que contenga ácido acético glacial en acetona al 5 % y agua en acetona al 5 % a un matraz aforado de 25 ml, colocar en un baño de agua hirviendo

durante 20 minutos para eliminar la acetona y enfriar. Agregar 5,0 ml de 2,7-naftalenodiol, mezclar, agregar 15 ml adicionales y mezclar nuevamente. Cubrir la boca del matraz con papel de aluminio y calentar en un baño de agua hirviendo durante 20 minutos. Dejar enfriar, completar a volumen con ácido sulfúrico y mezclar.

Solución estándar - Pesar exactamente 100 mg de ácido glicólico previamente secado en desecador durante la noche a temperatura ambiente, transferir a un matraz aforado de 100 ml, disolver en agua, completar a volumen con el mismo solvente y mezclar. [NOTA: emplear la solución antes de los 30 días]. Transferir 1,0, 2,0, 3,0 y 4,0 ml de esta solución a sendos matraces aforados de 100 ml, agregar agua hasta completar 5 ml, agregar 5 ml de ácido acético glacial y completar a volumen con acetona y mezclar. Transferir 2,0 ml de cada solución a sendos matraces aforados de 25 ml, colocar en un baño de agua hirviendo durante 20 minutos para eliminar la acetona y enfriar. Agregar 5,0 ml de 2,7-naftalenodiol y mezclar. Agregar 15 ml adicionales y mezclar nuevamente. Cubrir la boca de cada matraz con papel de aluminio y calentar en un baño de agua hirviendo durante 20 minutos. Dejar enfriar, completar a volumen con ácido sulfúrico y mezclar.

Solución muestra - Pesar exactamente alrededor de 500 mg de Crosca-ramelosa Sódica, transferir a un erlenmeyer, humedecer con 5 ml de ácido acético glacial seguidos de 5 ml de agua y agitar para asegurar una completa hidratación durante 15 minutos. Agregar lentamente con agitación 50 ml de acetona, 1 g de cloruro de sodio y agitar durante algunos minutos hasta la precipitación completa de carboximetilcelulosa. Filtrar a través de un papel de filtro impregnado con acetona y recolectar el filtrado en un matraz de 100 ml. Emplear 30 ml adicionales de acetona para facilitar la transferencia de sólidos y lavar el precipitado. Completar a volumen y mezclar. Transferir 2,0 ml del filtrado a un matraz aforado de 25 ml, colocar en un baño de agua hirviendo durante 20 minutos para eliminar la acetona y enfriar. Agregar 5,0 ml de 2,7-naftalenodiol, mezclar, agregar 15 ml adicionales y mezclar nuevamente. Cubrir la boca del matraz con papel de aluminio y calentar en un baño de agua hirviendo durante 20 minutos. Dejar enfriar, completar a volumen con ácido sulfúrico y mezclar.

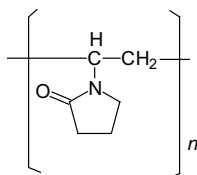
Procedimiento - Medir las absorbancias de cada solución a 540 nm, realizar una curva de calibración con las absorbancias obtenidas a partir de las soluciones estándar y calcular el peso en mg de ácido glicólico y el contenido en porcentaje de glicolato sódico en la porción de Crosca-ramelosa Sódica en ensayo, por la fórmula siguiente:

$$12,9p/[(100 - R)P]$$

en la cual p es el peso en mg de ácido glicólico, R es el porcentaje de residuo de ignición de la Croscaramelosa Sódica obtenido en 270. *Determinación del residuo de ignición* y P es el peso en g de la porción de Croscaramelosa Sódica en ensayo.

La suma del contenido de *cloruro de sodio* y *glicolato sódico* en porcentaje no debe ser mayor de 0,5 %.

CROSPROVIDONA



$(C_6H_9NO)_n$
9003-39-8

Definición - Crospovidona es un homopolímero sintético entrecruzado de *N*-Vinil-2-pirrolidinona. Debe contener no menos de 11,0 por ciento y no más de 12,8 por ciento de nitrógeno (N), calculado sobre la sustancia anhidra y debe cumplir con las siguientes especificaciones.

Caracteres generales - Polvo de color blanco a blanco amarillento. Higroscópico. Insoluble en agua y en los solventes orgánicos comunes.

Sustancia de referencia - Crospovidona SR-FA.

CONSERVACIÓN

En envases de cierre perfecto.

ENSAYOS

Identificación

A - Absorción infrarroja <460>. *En fase sólida*. [NOTA: secar previamente al vacío a una temperatura de 105 °C durante 1 hora.]

B - Suspender 1 g de Crospovidona en 10 ml de agua, agregar 0,1 ml de iodo 0,1 N y agitar durante 30 segundos. Agregar 1 ml de almidón (SR) y agitar nuevamente: no debe desarrollar color azul.

Determinación del pH <250>

Preparar una suspensión acuosa de Crospovidona al 1 %: el pH debe estar comprendido entre 5,0 y 8,0.

Determinación de agua <120>

Titulación volumétrica directa. No más de 5,0 %.

Determinación del residuo de ignición <270>

No debe perder más de 0,4 % de su peso, determinado sobre 2 g de Crospovidona.

Sustancias solubles en agua

Transferir 25,0 g de Crospovidona a un recipiente de 400 ml, agregar 200 ml de agua y agitar durante 1 hora. Transferir a un matraz aforado de 250 ml con la ayuda de agua, completar a volumen con agua y mezclar. Dejar decantar y filtrar alrededor de 100 ml del sobrenadante a través de una membrana filtrante con un tamaño de poro de 0,45 μ m, protegida por otra membrana con un tamaño de poro de 3 μ m [NOTA: agitar durante la filtración tratando de no dañar la membrana filtrante]. Transferir 50 ml del filtrado a

un recipiente apropiado de 100 ml, previamente pesado y evaporar a sequedad. Secar a 110 °C durante 3 horas: el peso del residuo obtenido no debe ser mayor de 75 mg (1,50 %).

Límite de metales pesados <590>

Método II. No más de 10 ppm.

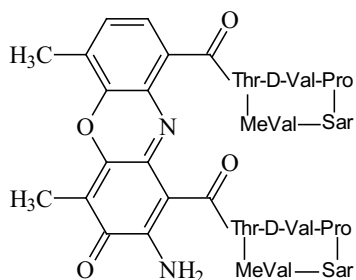
Vinilpirrolidinona

Suspender 4,0 g de Crospovidona en 30 ml de agua, agitar durante 15 minutos, centrifugar la suspensión obtenida y filtrar el sobrenadante ligeramente turbio a través de un filtro de vidrio sinterizado de 10 μ m. Agregar 50 ml de agua a la suspensión restante, agitar, centrifugar y filtrar del mismo modo. Repetir esta operación y juntar los filtrados. Agregar 0,5 g de acetato de sodio y titular con iodo 0,1 N (SV) hasta que el color del iodo no desaparezca. Agregar 3,0 ml de iodo 0,1 N (SV), dejar reposar durante 10 minutos y titular el iodo en exceso con tiosulfato de sodio 0,1 N (SV), agregando 3 ml de almidón (SR) cerca del punto final. Realizar una determinación con un blanco empleando el mismo volumen, exactamente medido, de iodo 0,1 N (SV) que fue usado durante la titulación y hacer las correcciones necesarias (ver *Titulaciones residuales* en 780. *Volumetría*) [NOTA: ajustar con ácido acético el pH del blanco al pH de los filtrados obtenidos a partir de la muestra]. No se debe consumir más de 0,72 ml de iodo, que corresponden a no más de 0,1 % de vinilpirrolidinona.

Contenido de nitrógeno

Proceder según se indica en *Método II* en 200. *Determinación de nitrógeno* empleando exactamente alrededor de 0,1 g de Crospovidona. Omitir el uso de peróxido de hidrógeno y usar 5 g de una mezcla de polvo de sulfato de potasio, sulfato cúprico y dióxido de titanio (33:1:1) en lugar de una mezcla de polvos de sulfato de potasio y sulfato cúprico (10:1). Calentar hasta obtener una solución verde clara transparente, volver a calentar durante 45 minutos y proceder según se indica en *Procedimiento* comenzando donde dice "Agregar al producto de la digestión, 70 ml de agua...".

DACTINOMICINA



$C_{62}H_{86}N_{12}O_{16}$ PM: 1.255,4 50-76-0

Definición - Dactinomicina es Actinomicina D. Debe contener no menos de 950 μg y no más de 1.030 μg por ciento de $C_{62}H_{86}N_{12}O_{16}$ por mg, calculado sobre la sustancia seca y debe cumplir con las siguientes especificaciones.

Caracteres generales - Polvo cristalino rojo brillante. Higroscópico. Sensible a la luz y al calor. Fácilmente soluble en alcohol; soluble en agua a 10 °C y poco soluble en agua a 37 °C; muy poco soluble en éter.

Sustancia de referencia - Dactinomicina SR-FA.

CONSERVACIÓN

En envases inactivos de cierre perfecto, protegidos del calor.

Precaución - Prevenir su inhalación y contacto con la piel.

ENSAYOS

Identificación

A - Absorción ultravioleta <470>

Solvente: metanol

Concentración: 25 μg por ml

La absorbividad a 445 nm, calculada sobre la sustancia seca no debe ser menor de 95,0 por ciento y no mayor de 103,0 por ciento de una solución similar de Dactinomicina SR-FA. La relación de absorbancias a 240 y 445 nm (A_{240}/A_{445}) debe estar comprendida entre 1,30 y 1,50.

B - Examinar los cromatogramas obtenidos en *Valoración*. El tiempo de retención del pico principal en el cromatograma obtenido a partir de la *Preparación muestra* se debe corresponder con el obtenido en la *Preparación estándar*.

Determinación de la rotación óptica <170>

Rotación específica: Entre -292° y -317° (a 20 °C).

Solución muestra: 1 mg por ml, en metanol.

Cristalinidad

Colocar partículas de Dactinomicina en aceite mineral, sobre un portaobjetos de vidrio. Examinar la mezcla empleando un microscopio óptico con luz polarizada: las partículas deben presentar birrefringencia y posiciones de extinción cuando se gira la platina del microscopio.

Pérdida por secado <680>

Secar al vacío durante 3 horas, a una presión inferior a 5 mm Hg a 60 °C: no debe perder más de 5,0 % de su peso.

Ensayo de endotoxinas bacterianas <330>

Debe contener menos de 100 Unidades de Endotoxina por mg de Dactinomicina.

VALORACIÓN

[NOTA: efectuar la *Preparación muestra* y la *Preparación estándar* en el momento de su uso y protegerlas en todo momento de la luz].

Sistema cromatográfico - Emplear un equipo para cromatografía de líquidos con un detector ultravioleta ajustado a 254 nm y una columna de 30 cm \times 3,9 mm con fase estacionaria constituida por octadecilsilano químicamente unido a partículas porosas de sílice de 3 a 5 μm de diámetro. El caudal debe ser aproximadamente 1,0 ml por minuto.

Fase móvil - Acetonitrilo, acetato de sodio 0,04 M y ácido acético 0,07 M (46:25:25). Filtrar y desgasificar. Hacer los ajustes necesarios (ver *Aptitud del sistema* en 100. *Cromatografía*).

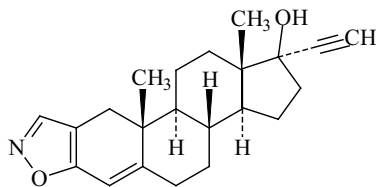
Preparación estándar - Disolver una cantidad exactamente pesada de Dactinomicina SR-FA en *Fase móvil* y diluir cuantitativamente y en etapas, si fuera necesario, para obtener una solución de aproximadamente 1,20 mg por ml.

Preparación muestra - Pesar exactamente alrededor de 30 mg de Dactinomicina, transferir a un matraz aforado de 25 ml, disolver y completar a volumen con *Fase móvil* y mezclar.

Aptitud del sistema (ver 100. *Cromatografía*) - Cromatografiar la *Preparación estándar* y registrar las respuestas de los picos según se indica en *Procedimiento*: el tiempo de retención para el pico de dactinomicina debe ser aproximadamente 25 minutos; la desviación estándar relativa para tres inyecciones repetidas no debe ser mayor de 1,0 %.

Procedimiento - Inyectar por separado en el cromatógrafo volúmenes iguales (aproximadamente 20 μl) de la *Preparación estándar* y la *Preparación muestra*, registrar los cromatogramas y medir las respuestas de los picos principales. Calcular la potencia de $C_{62}H_{86}N_{12}O_{16}$ en la porción de Dactinomicina en ensayo.

DANAZOL



C₂₂H₂₇NO₂

PM: 337,5

17230-88-5

Definición - Danazol es (17 α)-Pregna-2,4-dien-20-ino[2,3-*d*]-isoxazol-17-ol. Debe contener no menos de 97,0 por ciento y no más de 102,0 por ciento de C₂₂H₂₇NO₂, calculado sobre la sustancia seca y debe cumplir con las siguientes especificaciones.

Caracteres generales - Polvo cristalino blanco a amarillo. Funde aproximadamente a 225 °C, con descomposición. Fácilmente soluble en cloroformo; soluble en acetona; moderadamente soluble en alcohol; poco soluble en éter; prácticamente insoluble en agua y hexano.

Sustancia de referencia - Danazol SR-FA.

CONSERVACIÓN

En envases inactivos de cierre perfecto.

ENSAYOS

Identificación

A - Absorción infrarroja <460>. *En fase sólida.*

B - Absorción ultravioleta <470>. Emplear la *Preparación muestra* y la *Preparación estándar* según se indica en *Valoración*: el espectro de absorción ultravioleta de la *Preparación muestra* debe presentar máximos a las mismas longitudes de onda que la *Preparación estándar*.

Determinación de la rotación óptica <170>

Rotación específica: Entre +21° y +27°.

Solución muestra: 10 mg por ml, en cloroformo.

Pérdida por secado <680>

Secar a 60 °C a una presión inferior a 5 mm Hg, hasta peso constante: no debe perder más de 2,0 % de su peso.

Pureza cromatográfica

Fase estacionaria - Emplear una placa para cromatografía en capa delgada (ver 100. *Cromatografía*) recubierta con gel de sílice para cromatografía con indicador de fluorescencia, de 0,25 mm de espesor.

Fase móvil - Ciclohexano y acetato de etilo (7:3).

Diluyente - Cloroformo y metanol (9:1).

Solución muestra - Disolver una cantidad exactamente pesada de Danazol en *Diluyente* para obtener una solución de aproximadamente 50 mg por ml.

Soluciones estándar - Disolver una cantidad exactamente pesada de Danazol SR-FA en *Diluyente* para obtener una solución de aproximadamente 1 mg por ml. Diluir cuantitativamente volúmenes exactamente medidos de esta solución para obtener soluciones estándar con las siguientes concentraciones:

Solución estándar	Dilución	Concentración (µg por ml)	% con respecto a la muestra
A	1 en 2	500	1,0
B	1 en 4	250	0,5
C	1 en 10	100	0,2
D	1 en 20	50	0,1

Procedimiento - Aplicar por separado sobre la placa 5 µl de las *Soluciones estándar A, B, C y D* y 5 µl de la *Solución muestra*. Dejar secar las aplicaciones y desarrollar los cromatogramas hasta que el frente del solvente haya recorrido aproximadamente tres cuartas partes de la longitud de la placa. Retirar la placa de la cámara, marcar el frente del solvente y dejar secar al aire. Examinar la placa bajo luz ultravioleta a 254 nm y exponer a vapores de yodo durante 5 minutos: a excepción de la mancha principal en el cromatograma obtenido a partir de la *Solución muestra*, ninguna mancha debe ser mayor que la mancha obtenida con la *Solución estándar B* (0,5 %) y la suma de las intensidades de todas las manchas secundarias no debe ser mayor que la mancha principal obtenida con la *Solución estándar A* (1,0 %).

Impurezas orgánicas volátiles <520>

Método II.

VALORACIÓN

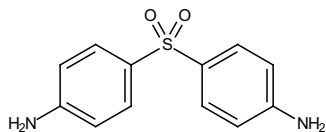
Preparación estándar - Pesar exactamente una cantidad de Danazol SR-FA y disolver en alcohol para obtener una solución de aproximadamente 20 µg por ml.

Preparación muestra - Pesar exactamente alrededor de 100 mg de Danazol, transferir a un matraz aforado de 100 ml, disolver en aproximadamente 50 ml de alcohol, agitando por rotación, y completar a volumen con el mismo solvente. Transferir 2 ml de esta solución a un matraz aforado de 100 ml, completar a volumen con alcohol y mezclar.

Procedimiento - Determinar las absorbancias de la *Preparación estándar* y la *Preparación muestra* bajo luz ultravioleta (ver 470. *Espectrofotometría ultravioleta y visible*), en celdas de 1 cm, a la longi-

tud de onda de máxima absorción, aproximadamente 285 nm, con un espectrofotómetro, empleando alcohol como blanco. Calcular la cantidad en mg de $C_{22}H_{27}NO_2$ en la porción de Danazol en ensayo.

DAPSONA



$C_{12}H_{12}N_2O_2S$ PM: 248,3 80-08-0

Definición - Dapsona es 4,4'-Sulfonilbisbencenammina. Debe contener no menos de 98,0 por ciento y no más de 102,0 por ciento de $C_{12}H_{12}N_2O_2S$, calculado sobre la sustancia seca y debe cumplir con las siguientes especificaciones.

Caracteres generales - Polvo cristalino blanco o casi blanco. Fácilmente soluble en alcohol; soluble en acetona y en ácidos minerales diluidos; muy poco soluble en agua.

Sustancia de referencia - Dapsona SR-FA.

CONSERVACIÓN

En envases inactivos bien cerrados.

ENSAYOS

Identificación

A - Absorción infrarroja <460>. *En fase sólida.*

B - Absorción ultravioleta <470>

Solvente: metanol.

Concentración: 5 µg por ml.

Determinación del punto de fusión <260>

Entre 175 y 181 °C.

Determinación del residuo de ignición <270>

No más de 0,1 %.

Límite de selenio <610>

No más de 0,003 %, determinado sobre una mezcla de 100 mg de Dapsona con 100 mg de óxido de magnesio.

Pureza cromatográfica

Fase estacionaria - Emplear una placa para cromatografía en capa delgada (ver 100. *Cromatografía*) recubierta con gel de sílice para cromatografía, de 0,25 mm de espesor.

Fase móvil - [NOTA: preparar en el momento de su uso]. Cloroformo, acetona, alcohol *n*-butílico y ácido fórmico (60:15:15:10).

Solución estándar A - Disolver una cantidad exactamente pesada de Dapsona SR-FA en metanol para obtener una solución de aproximadamente 12,5 mg por ml.

Solución estándar B - Diluir cuantitativamente la **Solución estándar A** con metanol para obtener una

solución de aproximadamente 125 µg por ml.

Solución estándar C - Diluir cuantitativamente la **Solución estándar A** con metanol para obtener una solución de aproximadamente 62,5 µg por ml.

Solución muestra - Disolver una cantidad exactamente pesada de Dapsona en metanol para obtener una solución de aproximadamente 12,5 mg por ml.

Revelador - Emplear una solución de *p*-dimetilaminocinamaldehído al 0,1 % en una mezcla de ácido acético glacial y agua (50:50).

Procedimiento - Aplicar por separado sobre la placa 4 µl de la **Solución muestra** y 4 µl de las **Soluciones estándar A, B y C**. Secar las aplicaciones con la ayuda de una corriente de nitrógeno y desarrollar los cromatogramas hasta que el frente del solvente haya recorrido aproximadamente tres cuartas partes de la longitud de la placa. Retirar la placa de la cámara, marcar el frente del solvente y dejar secar al aire. Pulverizar sobre la placa con **Revelador** y examinar las manchas: en el cromatograma obtenido a partir de la **Solución muestra**, ninguna mancha secundaria debe ser mayor en tamaño o intensidad que la obtenida con la **Solución estándar C** (0,5 %) y la suma de las intensidades de todas las manchas secundarias en el cromatograma obtenido a partir de la **Solución muestra** no debe ser mayor que la mancha principal obtenida con la **Solución estándar B** (1,0 %).

Pérdida por secado <680>

Secar a 105 °C durante 3 horas: no debe perder más de 1,5 % de su peso.

Impurezas orgánicas volátiles <520>

Método III.

Solvente: dimetilsulfóxido.

VALORACIÓN

Sistema cromatográfico - Emplear un equipo para cromatografía de líquidos con un detector ultravioleta ajustado a 254 nm y una columna de 30 cm × 4 mm con fase estacionaria constituida por partículas porosas de sílice de 5 a 10 µm de diámetro. El caudal debe ser aproximadamente 1,0 ml por minuto.

Fase móvil - Transferir 100 ml de alcohol isopropílico, 100 ml de acetonitrilo y 100 ml de acetato de etilo a un matraz aforado de 1 litro. Completar a volumen con pentano, sin mezclar, luego mezclar y dejar que la mezcla se enfríe a temperatura ambiente. Hacer los ajustes necesarios (ver *Aptitud del sistema* en 100. *Cromatografía*).

Preparación estándar - Disolver una cantidad exactamente pesada de Dapsona SR-FA en metanol para obtener una solución de aproximadamente 250 µg por ml. Transferir 5,0 ml de esta solución a un matraz aforado de 50 ml, completar a volumen con

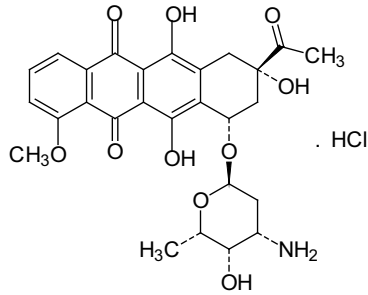
Fase móvil y mezclar para obtener una solución de aproximadamente 25 µg por ml.

Preparación muestra - Pesar exactamente alrededor de 50 mg de Dapsona y transferir a un matraz aforado de 200 ml. Disolver y completar a volumen con metanol y mezclar. Transferir 5,0 ml de esta solución a un matraz aforado de 50 ml, completar a volumen con *Fase móvil* y mezclar.

Aptitud del sistema (ver 100. *Cromatografía*) - Cromatografiar la *Preparación estándar* y registrar las respuestas de los picos según se indica en *Procedimiento*: la desviación estándar relativa para inyecciones repetidas no debe ser mayor de 2 %.

Procedimiento - Inyectar por separado en el cromatógrafo volúmenes iguales (aproximadamente 10 µl) de la *Preparación estándar* y la *Preparación muestra*, registrar los cromatogramas y medir las respuestas de los picos principales. Calcular la cantidad de $C_{12}H_{12}N_2O_2S$ en la porción de Dapsona en ensayo.

DAUNORUBICINA, CLORHIDRATO



$C_{27}H_{29}NO_{10} \cdot HCl$ PM: 564,0 23541-50-6

Sinonimia - Clorhidrato de Daunomicina.

Definición - Clorhidrato de Daunorubicina es el Clorhidrato de (8*S*-cis)-8-acetil-10-[(3-amino-2,3,6-trideoxi- α -L-lixo-hexopiranosil)oxi]-7,8,9,10-tetrahidro-6,8,11-trihidroxi-1-metoxi-5,12-naftacenediona. Puede ser producida por el crecimiento de *Streptomyces coeruleorubides* o de *Streptomyces peucetii*. Debe contener no menos de 95,0 por ciento y no más de 102,0 por ciento de $C_{27}H_{29}NO_{10} \cdot HCl$ y debe cumplir con las siguientes especificaciones.

Caracteres generales - Polvo cristalino rojo anaranjado. Higroscópico. Fácilmente soluble en agua y metanol; poco soluble en alcohol; muy poco soluble en cloroformo; prácticamente insoluble en acetona.

Sustancias de referencia - Clorhidrato de Daunorubicina SR-FA. Daunorubicinona SR-FA. Clorhidrato de Doxorubicina SR-FA.

CONSERVACIÓN

En envases inactivos de cierre perfecto.

Precaución - Manipular el Clorhidrato de Daunorubicina con sumo cuidado, evitando la inhalación de sus partículas y el contacto con la piel.

ENSAYOS

Identificación

A - Absorción infrarroja <460>. En fase sólida.

B - Examinar los cromatogramas obtenidos en Valoración. El tiempo de retención del pico principal en el cromatograma obtenido a partir de la Preparación muestra debe ser similar al obtenido con la Preparación estándar.

C - Disolver aproximadamente 10 mg de clorhidrato de Daunorubicina en 0,5 ml de ácido nítrico, agregar 0,5 ml de agua y calentar durante 2 minutos. Dejar enfriar y agregar 0,5 ml de una

solución de 45 mg por ml de nitrato de plata. Se debe formar un precipitado blanco.

Cristalinidad

Colocar partículas de Clorhidrato de Daunorubicina en aceite mineral, sobre un portaobjetos de vidrio. Examinar la mezcla empleando un microscopio óptico con luz polarizada: las partículas deben presentar birrefringencia y posiciones de extinción cuando se gira la platina del microscopio.

Determinación del pH <250>

Entre 4,5 y 6,5, determinado sobre una solución de aproximadamente 5 mg por ml.

Determinación de agua <120>

Método I. No más de 3,0 %.

Sustancias relacionadas

[NOTA: preparar todas las soluciones inmediatamente antes de su uso.]

Sistema cromatográfico, Fase móvil, Preparación estándar y Aptitud del sistema - Proceder según se indica en Valoración.

Solución estándar A - Transferir 1 ml de Preparación estándar a un matraz aforado de 200 ml y completar a volumen con Fase móvil.

Solución estándar B - Transferir 5 mg de Clorhidrato de Daunorubicinona SR-FA y 5 mg de Clorhidrato de Doxorubicina SR-FA a un matraz aforado de 100 ml, disolver en Fase móvil y completar a volumen con el mismo solvente. Transferir 1 ml de esta solución a un matraz aforado de 10 ml y completar a volumen con Fase móvil.

Solución muestra - Emplear la Preparación muestra preparada según se indica en Valoración.

Procedimiento - Inyectar por separado en el cromatógrafo volúmenes iguales (aproximadamente 5 μ l) de la Solución estándar A, la Solución estándar B y la Solución muestra. Registrar los cromatogramas durante dos veces el tiempo de retención del pico de daunorubicina obtenido en la Solución muestra y medir las respuestas de todos los picos. En el cromatograma obtenido a partir de la Solución muestra, la respuesta del pico correspondiente a doxorubicinona no debe ser mayor a la respuesta del pico principal obtenido con la Solución estándar B (0,5 %); la respuesta del pico correspondiente al daunorubicinol (impureza B) no debe ser mayor a tres veces la respuesta del pico principal obtenido con la Solución estándar A (1,5 %); la respuesta del pico correspondiente a doxorubicina no debe ser mayor a la respuesta del pico principal obtenido con la Solución estándar B (0,5 %); ninguna otra impureza individual debe ser mayor a la respuesta del pico principal obtenido con la Solución estándar A (0,5 %); y la suma de todas

las impurezas no debe ser mayor a cinco veces la respuesta del pico principal obtenido con la *Solución estándar A* (2,5 %). Ignorar cualquier pico con una respuesta menor a 0,1 veces la respuesta del pico principal obtenido con la *Solución estándar A* (0,05 %).

Ensayo de endotoxinas bacterianas <330>

Cuando en el rótulo se indique que Clorhidrato de Daunorubicina está destinado a la preparación de formas farmacéuticas de administración parenteral, no debe contener más de 4,3 Unidades de Endotoxinas por mg de clorhidrato de daunorubicina.

VALORACIÓN

Sistema cromatográfico - Emplear un equipo para cromatografía de líquidos con un detector ultravioleta ajustado a 254 nm y una columna de 25 cm × 4,0 mm con fase estacionaria constituida por octadecilsilano químicamente unido a partículas porosas de sílice de 5 µm de diámetro. El caudal debe ser aproximadamente 1,0 ml por minuto.

Solución de lauril sulfato - Preparar una solución que contenga 2,88 g de lauril sulfato de sodio y 2,55 g de ácido fosfórico por litro.

Fase móvil - *Solución de lauril sulfato* y acetonitrilo (1:1). Filtrar y desgasificar. Hacer los ajustes necesarios (ver *Aptitud del sistema* en 100. *Cromatografía*).

Solución de resolución - Disolver 10 mg de Clorhidrato de Doxorubicina SR-FA y 10 mg de Clorhidrato de Epirubicina en *Fase móvil* y diluir a 100 ml con el mismo solvente. Transferir 1 ml de esta solución a un matraz aforado de 10 ml y completar a volumen con *Fase móvil*.

Preparación estándar - Transferir 50 mg de Clorhidrato de Daunorubicina SR-FA a un matraz aforado de 50 ml, disolver en *Fase móvil* y completar a volumen con el mismo solvente.

Preparación muestra - Pesar exactamente alrededor de 50 mg de Clorhidrato de Daunorubicina y transferir a un matraz aforado de 50 ml. Disolver en *Fase móvil*, completar a volumen con el mismo solvente y mezclar.

Aptitud del sistema (ver 100. *Cromatografía*) - Cromatografiar la *Solución de resolución* y registrar las respuestas de los picos según se indica en *Procedimiento*: la resolución *R* entre los picos de doxorubicina (impureza D) y daunorubicina no debe ser menor de 2,0. Cromatografiar la *Solución estándar B* y registrar las respuestas de los picos según se indica en *Procedimiento*: los tiempos de retención relativos deben ser aproximadamente 0,4 para la daunorubicinona (impureza A), 0,5 para la doxorubicina, 0,6 para la epirubicina, 0,7 para el

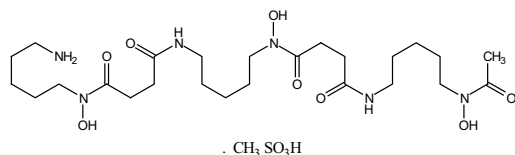
daunorubicinol (impureza B) y 1,0 para daunorubicina.

Procedimiento - Inyectar por separado en el cromatógrafo volúmenes iguales (aproximadamente 5 µl) de la *Preparación estándar* y la *Preparación muestra*. Registrar los cromatogramas durante dos veces el tiempo de retención del pico de daunorubicina obtenido en la *Preparación muestra* y medir las respuestas de los picos principales. Calcular la cantidad de C₂₇H₂₉NO₁₀ · HCl en la porción de Clorhidrato de Daunorubicina en ensayo.

ROTULADO

Indicar en el rótulo cuando Clorhidrato de Daunorubicina esté destinado a la preparación de formas farmacéuticas parenterales y, cuando corresponda, el límite de endotoxinas bacterianas.

DEFEROXAMINA, MESILATO DE



$C_{25}H_{48}N_6O_8 \cdot CH_4O_3S$ PM: 656,8 138-14-7

Definición - Mesilato de Deferoxamina es Metansulfonato de *N'*-[5-[[4-[[5-(acetilhidroxiamino)pentil]amino]-1,4-dioxobutil]hidroxiamino]pentil]-*N*-(5-aminopentil)-*N*-hidroxibutanodiamida. Debe contener no menos de 98,0 por ciento y no más de 102,0 por ciento de $C_{25}H_{48}N_6O_8 \cdot CH_4O_3S$, calculado sobre la sustancia anhidra y debe cumplir con las siguientes especificaciones.

Caracteres generales - Polvo blanco o casi blanco. Fácilmente soluble en agua; poco soluble en metanol; muy poco soluble en alcohol; prácticamente insoluble en éter.

Sustancia de referencia - Mesilato de Deferoxamina SR-FA.

CONSERVACIÓN

En envases inactínicos de cierre perfecto, en un sitio frío.

ENSAYOS

Identificación

A - Absorción infrarroja <460>. *En fase sólida*. [NOTA: si los espectros obtenidos presentan diferencias, disolver la muestra y la *Sustancia de referencia* en alcohol, evaporar a sequedad y registrar nuevamente los espectros empleando los residuos obtenidos].

B - Disolver 5 mg de Mesilato de Deferoxamina en 5 ml de agua, agregar 2 ml de una solución de fosfato tribásico de sodio 1 en 200 y mezclar. Agregar 10 gotas de una solución de β -naftoquinona-4-sulfonato de sodio 1 en 40: se debe desarrollar un color pardo.

Determinación del pH <250>

Entre 4,0 y 6,0, determinado sobre una solución 1 en 100.

Determinación de agua <120>

Titulación volumétrica directa. No más de 2,0 %.

Determinación del residuo de ignición <270>

No más de 0,1 %, determinado sobre 1,0 g.

Límite de cloruro y sulfato <560>

Cloruro - Una porción de 1,2 g de Mesilato de Deferoxamina no debe presentar más cloruro que el correspondiente a 0,20 ml de ácido clorhídrico 0,020 N (0,012 %).

Sulfato - Una porción de 0,5 g Mesilato de Deferoxamina no debe presentar más sulfato que el correspondiente a 0,20 ml de ácido sulfúrico 0,020 N (0,04 %).

Pureza cromatográfica

[NOTA: preparar las soluciones inmediatamente antes de su uso y protegerlas de la luz].

Sistema cromatográfico - Emplear un equipo para cromatografía de líquidos con un detector ultravioleta ajustado a 220 nm y una columna de 25 cm \times 4,6 mm con fase estacionaria constituida por octadecilsilano químicamente unido a partículas porosas de sílice de 10 μ m de diámetro. El caudal debe ser aproximadamente 2,0 ml por minuto.

Fase móvil - Disolver 1,32 g de fosfato de amonio y 0,37 g de edetato disódico en 950 ml de agua. Ajustar a pH 2,8 con ácido fosfórico (aproximadamente entre 3 y 4 ml) y agregar 55 ml de tetrahidrofurano. Filtrar y desgasificar. Hacer los ajustes necesarios (ver *Aptitud del sistema* en 100. *Cromatografía*)

Solución estándar - Pesar exactamente alrededor de 10 mg de Mesilato de Deferoxamina SR-FA, transferir a un matraz aforado de 10 ml, disolver, completar a volumen con *Fase móvil* y mezclar.

Solución muestra - Pesar exactamente alrededor de 50 mg de Mesilato de Deferoxamina, transferir a un matraz aforado de 50 ml, disolver, completar a volumen con *Fase móvil* y mezclar.

Solución muestra diluida - Transferir 1,0 ml de *Solución muestra* a un matraz aforado de 25 ml, completar a volumen con *Fase móvil* y mezclar.

Aptitud del sistema (ver 100. *Cromatografía*) - Cromatografiar la *Solución estándar* y registrar las respuestas de los picos según se indica en *Procedimiento*: la resolución *R* entre el pico correspondiente a un tiempo de retención relativo de aproximadamente 0,8 y el pico principal debe ser mayor a 1,0.

Procedimiento - Inyectar por separado en el cromatógrafo volúmenes iguales (aproximadamente 20 μ l) de la *Solución muestra* y la *Solución muestra diluida*, registrar los cromatogramas durante tres veces el tiempo de retención del pico de deferoxamina y medir las respuestas de todos los picos. A excepción del pico principal en el cromatograma obtenido a partir de la *Solución muestra*, la respuesta de ningún pico debe ser mayor a la del pico prin-

cipal obtenido con la *Solución muestra diluida* (4,0 %); la suma de todos los picos no debe ser mayor de 1,75 veces la respuesta del pico principal obtenido con la *Solución muestra diluida* (7,0 %). Ignorar cualquier pico con una respuesta menor de 0,02 veces el pico principal obtenido con la *Solución muestra diluida*.

Límite de metales pesados <590>

Método II. No más de 0,001 %.

Ensayo de endotoxinas bacterianas <330>

Cuando en el rótulo se indique que el Mesilato de Deferoxamina es estéril, no debe contener más de 0,33 Unidades de Endotoxina por mg de Mesilato de Deferoxamina.

Ensayos de esterilidad <370>

Cuando en el rótulo se indique que el Mesilato de Deferoxamina es estéril, debe cumplir con los requisitos según se indica en *Método de filtración por membrana*.

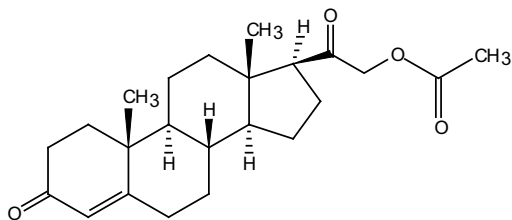
VALORACIÓN

Pesar exactamente alrededor de 500 mg de Mesilato de Deferoxamina, disolver en 25 ml de agua y agregar 4 ml de ácido sulfúrico 0,05 M. Titular con sulfato férrico amónico 0,1 N (SV) y, cerca del punto final, proceder a una velocidad uniforme de aproximadamente 0,2 ml por minuto. Determinar el punto final potenciométricamente, empleando un electrodo indicador de platino y un electrodo de referencia de calomel. Cada ml de sulfato férrico amónico 0,1 N equivale a 65,68 mg de $C_{25}H_{48}N_6O_8 \cdot CH_4O_3S$.

ROTULADO

Cuando el Mesilato de Deferoxamina esté destinado a la preparación de formas farmacéuticas inyectables, indicar en el rótulo que es estéril.

DESOXICORTICOSTERONA, ACETATO DE



$C_{23}H_{32}O_4$

PM: 372,5

56-47-3

Definición - Acetato de Desoxicorticosterona es 21-Acetiloxi-pregn-4-eno-3,20-diona. Debe contener no menos de 97,0 por ciento y no más de 103,0 por ciento de $C_{23}H_{32}O_4$, calculado sobre la sustancia seca y debe cumplir con las siguientes especificaciones.

Caracteres generales - Polvo cristalino blanco o casi blanco. Inodoro. Estable al aire. Moderadamente soluble en alcohol, acetona y dioxano; poco soluble en aceites vegetales; prácticamente insoluble en agua.

Sustancia de referencia - Acetato de Desoxicorticosterona SR-FA.

CONSERVACIÓN

En envases inactivos bien cerrados.

ENSAYOS

Identificación

A - Absorción infrarroja <460>. *En fase sólida.*

B - Absorción ultravioleta <470>

Solvente: alcohol.

Concentración: 10 μ g por ml.

Las absorbividades a 240 nm, calculadas sobre la sustancia seca, no deben diferir en más de 3,0 %.

Determinación del punto de fusión <260>

Entre 155 y 161 °C.

Determinación de la rotación óptica <170>

Rotación específica: Entre + 171° y + 179°.

Solución muestra: 10 mg por ml, en dioxano.

[NOTA: no secar la muestra.]

Sustancias relacionadas

Sistema cromatográfico - Emplear un equipo para cromatografía de líquidos con un detector ultravioleta ajustado a 254 nm y una columna de 25 cm \times 4,6 mm con fase estacionaria constituida por octadecilsilano químicamente unido a partículas

porosas de sílice de 5 μ m de diámetro. El caudal debe ser aproximadamente 1,0 ml por minuto.

Fase móvil - Transferir 600 ml de acetonitrilo y 350 ml de agua a un matraz aforado de 1 litro, dejar equilibrar, completar a volumen con agua y mezclar. Filtrar y desgasificar. Hacer los ajustes necesarios (ver *Aptitud del sistema* en 100. *Cromatografía*).

Solución muestra - Pesar exactamente alrededor de 25 mg de Acetato de Desoxicorticosterona, transferir a un matraz aforado de 10 ml, disolver y completar a volumen con *Fase móvil*.

Solución estándar A - Pesar exactamente alrededor de 2 mg de Acetato de Desoxicorticosterona SR-FA y 2 mg de 17-Valerato de Betametasona, transferir a un matraz aforado de 200 ml, disolver con *Fase móvil* y completar a volumen con *Fase móvil*.

Solución estándar B - Transferir 1 ml de la *Solución muestra* a un matraz aforado de 200 ml y completar a volumen con *Fase móvil*.

Aptitud del sistema (ver 100. *Cromatografía*) - Cromatografiar la *Solución estándar A* y registrar las respuestas de los picos según se indica en *Procedimiento*: la resolución *R* entre los picos de 17-valerato de betametasona y acetato de desoxicorticosterona no debe ser menor de 4,5.

Procedimiento - Inyectar por separado en el cromatógrafo volúmenes iguales (aproximadamente 20 μ l) de la *Solución muestra* y la *Solución estándar B*, registrar los cromatogramas durante tres veces el tiempo de retención del pico principal y medir las respuestas de todos los picos. Los tiempos de retención son aproximadamente 7,5 minutos para 17-valerato de betametasona y 9,5 minutos para acetato de desoxicorticosterona. A excepción del pico principal en el cromatograma obtenido a partir de la *Solución muestra*, la suma de las respuestas de todos los picos no debe ser mayor a la respuesta del pico principal obtenida con la *Solución estándar B* (0,5 %). Ignorar cualquier pico con una respuesta menor de 0,1 veces la respuesta del pico principal en el cromatograma obtenido con la *Solución estándar B*.

Pérdida por secado <680>

Secar entre 100 y 105 °C sobre gel de sílice durante 4 horas: no debe perder más de 0,5 % de su peso.

VALORACIÓN

Preparación estándar - Proceder según se indica para *Valoración directa* en 750. *Valoración de esteroides*; empleando Acetato de Desoxicorticosterona SR-FA.

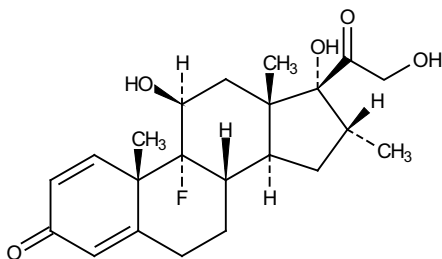
Preparación muestra - Pesar exactamente alrededor de 100 mg de Acetato de Desoxicorticosteron, disolver en suficiente cantidad de alcohol para obtener un volumen de 200 ml y mezclar. Transferir 5 ml de esta solución a un matraz aforado de 250 ml, completar a volumen con alcohol y mezclar. Transferir 20 ml de esta solución a un erlenmeyer de 50 ml con tapón de vidrio.

Procedimiento - Proceder según se indica para *Valoración directa* en 750. *Valoración de esteroides*. Calcular la cantidad en mg de $C_{23}H_{32}O_4$ en la porción de Acetato de Desoxicorticosterona en ensayo, por la fórmula siguiente:

$$10C(A_M/A_E)$$

en la cual *C* los términos son los definidos en 750. *Valoración de esteroides*.

DEXAMETASONA



$C_{22}H_{29}FO_5$

PM: 392,5

50-02-2

Definición - Dexametasona es (11 β ,16 α)-9-Fluoro-11,17,21-trihidroxi-16-metilpregna-1,4-dieno-3,20-diona. Debe contener no menos de 97,0 por ciento y no más de 102,0 por ciento de $C_{22}H_{29}FO_5$, calculado sobre la sustancia seca y debe cumplir con las siguientes especificaciones.

Caracteres generales - Polvo cristalino blanco o casi blanco. Estable al aire. Funde aproximadamente a 250 °C, con descomposición. Moderadamente soluble en acetona, alcohol, dioxano y metanol; poco soluble en cloroformo; muy poco soluble en éter; prácticamente insoluble en agua.

Sustancia de referencia - Dexametasona SR-FA.

CONSERVACIÓN

En envases bien cerrados.

ENSAYOS

Identificación

A - Absorción infrarroja <460>. *En fase sólida.*

B - Absorción ultravioleta <470>

Solvente: alcohol absoluto.

Concentración: 30 μ g por ml.

Las absorbancias a 239 nm, calculadas sobre la sustancia seca, no deben diferir en más de 3,0 %.

Determinación de la rotación óptica <170>

Rotación específica: Entre +72° y +80°.

Solución muestra: 10 mg por ml, en dioxano.

Pureza cromatográfica

Sistema cromatográfico - Emplear un equipo para cromatografía de líquidos con un detector ultravioleta ajustado a 254 nm y una columna de 25 cm \times 4,6 mm con fase estacionaria constituida por grupos fenilo químicamente unidos a partículas porosas de sílice de 5 a 10 μ m de diámetro. El caudal debe ser aproximadamente 1,0 ml por minuto.

Solución reguladora de formiato - Disolver 1,32 g de formiato de amonio en 1 litro de agua, ajustar a pH 3,6 con ácido fórmico y mezclar.

Fase móvil - Solución reguladora de formiato y acetonitrilo (67:33). Filtrar y desgasificar. Hacer los ajustes necesarios (ver *Aptitud del sistema* en 100. *Cromatografía*).

Solución muestra - Pesar exactamente alrededor de 180 mg de Dexametasona, transferir a un matraz aforado de 100 ml, disolver y completar a volumen con acetonitrilo y mezclar. Transferir 33 ml de esta solución a un matraz aforado de 100 ml, completar a volumen con *Solución reguladora de formiato* y mezclar.

Aptitud del sistema (ver 100. *Cromatografía*) - Cromatografiar la *Solución muestra* y registrar las respuestas de los picos según se indica en *Procedimiento*: la eficiencia de la columna no debe ser menor de 5.000 platos teóricos.

Procedimiento - Inyectar en el cromatógrafo aproximadamente 10 μ l de la *Solución muestra*, registrar el cromatograma y medir las respuestas de todos los picos. Calcular el porcentaje de cada impureza en la porción de Dexametasona en ensayo, en relación a la suma de las respuestas de todos los picos. No debe contener más de 1,0 % de cualquier impureza individual y no debe contener más de 2,0 % de impurezas totales.

Determinación del residuo de ignición <270>

No más de 0,2 % determinado sobre 250 mg.

Pérdida por secado <680>

Secar a 105 °C durante 3 horas: no debe perder más de 0,5 % de su peso.

Impurezas orgánicas volátiles <520>

Método II.

VALORACIÓN

Sistema cromatográfico - Emplear un equipo para cromatografía de líquidos con un detector ultravioleta ajustado a 254 nm y una columna de 25 cm \times 4 mm con fase estacionaria constituida por octilsilano químicamente unido a partículas totalmente porosas de sílice de 3 a 10 μ m de diámetro. El caudal debe ser aproximadamente 2 ml por minuto, de modo que el tiempo de retención de Dexametasona sea aproximadamente 8 minutos.

Fase móvil - Agua y acetonitrilo (7:3). Filtrar y desgasificar. Hacer los ajustes necesarios (ver *Aptitud del sistema* en 100. *Cromatografía*).

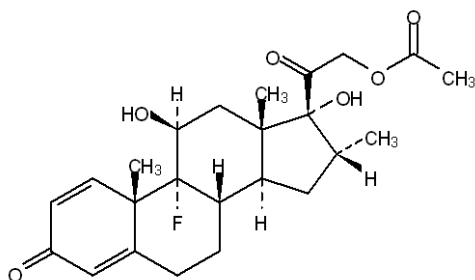
Preparación estándar - Preparar una solución de Dexametasona SR-FA en metanol de aproximadamente 7,5 mg por ml. Diluir un volumen exactamente medido de esta solución con *Fase móvil* para obtener una solución de aproximadamente 0,3 mg por ml.

Preparación muestra - Proceder según se indica en *Preparación estándar*, empleando 30 mg de Dexametasona.

Aptitud del sistema (ver 100. *Cromatografía*) - Cromatografiar la *Preparación estándar* y registrar las respuestas de los picos según se indica en *Procedimiento*: la desviación estándar relativa para inyecciones repetidas no debe ser mayor de 3,0 %.

Procedimiento - Inyectar por separado en el cromatógrafo volúmenes iguales (entre 15 y 30 μ l) de la *Preparación muestra* y la *Preparación estándar*, registrar los cromatogramas y medir las respuestas de los picos principales. Calcular la cantidad de $C_{22}H_{29}FO_5$ en la porción de Dexametasona en ensayo.

DEXAMETASONA, ACETATO DE



$C_{24}H_{31}FO_6$	PM: 434,5	1177-87-3
Monohidrato	PM: 452,5	55812-90-3

Definición - Acetato de Dexametasona es (11 β ,16 α)-9-Fluoro-11,17-dihidroxi-21-acetiloxi-16-metilpregna-1,4-dieno-3,20-diona. Debe contener no menos de 97,0 por ciento y no más de 102,0 por ciento de $C_{24}H_{31}FO_6$, calculado sobre la sustancia seca y debe cumplir con las siguientes especificaciones.

Caracteres generales - Polvo cristalino blanco o casi blanco. Inodoro. Fácilmente soluble en metanol, acetona y dioxano; prácticamente insoluble en agua. Presenta polimorfismo.

Sustancia de referencia - Acetato de Dexametasona SR-FA.

CONSERVACIÓN

En envases inactivos bien cerrados.

ENSAYOS

Identificación

A - Absorción infrarroja <460>. *En suspensión.*

B - Absorción ultravioleta <470>

Solvente: metanol.

Concentración: 15 μ g por ml.

Las absorbividades a 239 nm, calculadas sobre la sustancia seca, no deben diferir en más de 3,0 %.

Determinación de la rotación óptica <170>

Rotación específica: Entre + 82° y + 88°.

Solución muestra: 10 mg por ml, en dioxano.

Determinación del residuo de ignición <270>

No más de 0,1 %.

Pureza cromatográfica

Sistema cromatográfico y Solución reguladora de formiato - Proceder según se indica en *Pureza cromatográfica en Dexametasona.*

Fase móvil - *Solución reguladora de formiato y*

acetónitrilo (3:2). Filtrar y desgasificar. Hacer los ajustes necesarios (ver *Aptitud de sistema* en 100. *Cromatografía*).

Solución muestra - Pesar exactamente alrededor de 200 mg de Acetato de Dexametasona, transferir a un matraz aforado de 100 ml, disolver, completar a volumen con acetónitrilo y mezclar. Transferir 40 ml de esta solución a un matraz aforado de 100 ml, completar a volumen con *Solución reguladora de formiato* y mezclar.

Aptitud del sistema (ver 100. *Cromatografía*) - Cromatografiar la *Solución muestra* y registrar las respuestas de los picos según se indica en *Procedimiento*: la eficiencia de la columna no debe ser menor de 5.400 platos teóricos.

Procedimiento - Inyectar en el cromatógrafo aproximadamente 10 μ l de la *Solución muestra*, registrar el cromatograma y medir las respuestas de todos los picos. Calcular el porcentaje de cada impureza en la porción de Acetato de Dexametasona en ensayo, en relación a la suma de las respuestas de todos los picos. No debe contener más de 1,0 % de cualquier impureza individual y no más de 2,0 % de impurezas totales.

Límite de metales pesados <590>

Método II. No más de 0,002 %.

Pérdida por secado <680>

Secar al vacío a 105 °C durante 3 horas: el monohidrato debe perder entre 3,5 y 4,5 % de su peso y la forma anhidra no más de 0,4 %.

Impurezas orgánicas volátiles <520>

Método III.

Solvente: dimetilsulfóxido.

VALORACIÓN

Sistema cromatográfico - Emplear un equipo para cromatografía de líquidos con un detector ultravioleta ajustado a 254 nm y una columna de 30 cm \times 3,9 mm con fase estacionaria constituida por octadecilsilano químicamente unido a partículas porosas de sílice de 10 μ m de diámetro. El caudal debe ser aproximadamente 2,0 ml por minuto.

Fase móvil - Agua y acetónitrilo (55:45). Filtrar y desgasificar. Hacer los ajustes necesarios (ver *Aptitud del sistema* en 100. *Cromatografía*).

Solución reguladora de pH 6,0 - Transferir 3 ml de hidróxido de sodio 1 N, 138 ml de cloruro de potasio 0,5 N y 50 ml de fosfato monobásico de potasio 0,5 M a un matraz aforado de 1 litro, completar a volumen con agua y mezclar.

Diluyente - Acetonitrilo y *Solución reguladora de pH 6,0* (1:1).

Preparación estándar - Pesar exactamente alre-

dedor de 25 mg de Acetato de Dexametasona SR-FA, transferir a un matraz aforado de 250 ml, agregar 100 ml de *Diluyente* y sonicar para obtener una solución transparente. Completar a volumen con *Diluyente* y mezclar.

Preparación muestra - Pesar exactamente alrededor de 25 mg de Acetato de Dexametasona, transferir a un matraz aforado de 250 ml, agregar 100 ml de *Diluyente* y sonicar para obtener una solución transparente. Completar a volumen con *Diluyente* y mezclar.

Aptitud del sistema (ver 100. *Cromatografía*) - Cromatografiar la *Preparación estándar* y registrar las respuestas de los picos según se indica en *Procedimiento*: la eficiencia de la columna no debe ser menor de 1.500 platos teóricos; el factor de asimetría no debe ser mayor de 2,0; el factor de capacidad no debe ser menor de 2,0; la desviación estándar relativa para inyecciones repetidas no debe ser mayor de 2,0 %.

Procedimiento - Inyectar por separado en el cromatógrafo volúmenes iguales (aproximadamente 20 µl) de la *Preparación estándar* y la *Preparación muestra*, registrar los cromatogramas y medir las respuestas de los picos principales. Calcular la cantidad en mg de $C_{24}H_{31}FO_6$ en la porción de Acetato de Dexametasona en ensayo, por la fórmula siguiente:

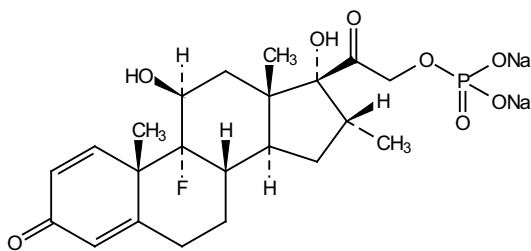
$$250C(r_M/r_E)$$

en la cual *C* es la concentración en mg por ml de Acetato de Dexametasona SR-FA en la *Preparación estándar* y r_M y r_E son las respuestas de los picos obtenidos en la *Preparación muestra* y la *Preparación estándar*, respectivamente.

ROTULADO

Indicar en el rótulo si Acetato de Dexametasona es anhidra o monohidrato.

DEXAMETASONA, FOSFATO SÓDICO DE



$C_{22}H_{28}FN_2O_8P$ PM: 516,4 2392-39-4

Definición - Fosfato Sódico de Dexametasona es Sal disódica de (11 β ,16 α) 9-fluoro-11,17-dihidroxi-21-(fosfonooxi)-16-metilpregna-1,4-dieno-3,20-diona. Debe contener no menos de 97,0 por ciento y no más de 102,0 por ciento de $C_{22}H_{28}FN_2O_8P$, calculado sobre la sustancia anhidra y libre de alcohol y debe cumplir con las siguientes especificaciones.

Caracteres generales - Polvo cristalino blanco o algo amarillo. Inodoro o posee un débil olor a alcohol. Excesivamente higroscópico. Fácilmente soluble en agua; poco soluble en alcohol; muy poco soluble en dioxano; insoluble en cloroformo y éter.

Presenta polimorfismo.

Sustancias de referencia - Dexametasona SR-FA. Fosfato de Dexametasona SR-FA. Fosfato Sódico de Dexametasona SR-FA. Fosfato Sódico de Prednisolona SR-FA.

CONSERVACIÓN

En envases inactivos de cierre perfecto.

ENSAYOS

Identificación

A - Aplicar la siguiente técnica cromatográfica.

Fase estacionaria - Emplear una placa para cromatografía en capa delgada (ver 100. *Cromatografía*) recubierta con gel de sílice para cromatografía con indicador de fluorescencia, de 0,25 mm de espesor.

Fase móvil - Butanol, agua y ácido acético glacial (60:20:20).

Solución estándar A - Pesar exactamente alrededor de 20 mg de Fosfato Sódico de Dexametasona SR-FA, transferir a un matraz aforado de 20 ml, disolver y completar a volumen con metanol.

Solución estándar B - Disolver 10 mg de Fosfato Sódico de Prednisolona SR-FA en la *Solución estándar A* y diluir a 10 ml con la misma solución.

Solución muestra - Pesar exactamente alrededor de 10 mg de Fosfato Sódico de Dexametasona y transferir a un matraz aforado de 10 ml, disolver y completar a volumen con metanol y mezclar.

Revelador - Agregar cuidadosamente y enfriando, 20 ml ácido sulfúrico a 60 ml de alcohol. Dejar enfriar y diluir a 100 ml con el mismo solvente [NOTA: preparar en el momento de su uso].

Procedimiento - Aplicar por separado sobre la placa 5 μ l de la *Solución muestra* y 5 μ l de las *Soluciones estándar A* y *B*. Dejar secar las aplicaciones y desarrollar los cromatogramas hasta que el frente del solvente haya recorrido aproximadamente tres cuartas partes de la longitud de la placa. Secar la placa al aire y examinar bajo luz ultravioleta a 254 nm: la mancha principal en el cromatograma obtenido a partir de la *Solución muestra* debe ser similar en tamaño, intensidad y valor de R_f a la obtenida con la *Solución estándar A*. Pulverizar sobre la placa con *Revelador* y calentar a 120 °C durante 10 minutos o hasta que las manchas aparezcan. Dejar enfriar y examinar bajo luz natural y bajo luz ultravioleta a 366 nm: la mancha principal en el cromatograma obtenido a partir de la *Solución muestra* se debe corresponder en tamaño, valor de R_f , color a la luz natural y fluorescencia a la luz ultravioleta que la mancha principal obtenida con la *Solución estándar A*. El ensayo solo es válido si en el cromatograma obtenido con la *Solución estándar B* se observan dos manchas, las cuales pueden no estar completamente separadas.

B - El residuo de ignición debe responder a los ensayos para *Fosfato* <410> y para *Sodio* <410>.

Determinación de la rotación óptica <170>

Rotación específica: Entre + 74° y + 82°, calculada sobre la sustancia libre de agua y alcohol.

Solución muestra: 10 mg por ml, en agua.

Determinación del pH <250>

Entre 7,5 y 10,5, determinado sobre una solución 1 en 100.

Determinación de agua <120>

Titulación volumétrica directa. La suma de los porcentajes del contenido de agua y del contenido de alcohol, determinado según se indica en *Determinación de alcohol*, no debe ser mayor de 16,0 %.

Determinación de alcohol <130>

Proceder según se indica para *Método II*; excepto que se debe emplear una columna con fase estacionaria constituida por un copolímero de 4-vinilpiridina y estireno-divinilbenceno y las siguientes modificaciones.

Solución del estándar interno - Transferir 1,0 ml de alcohol isopropílico a un matraz aforado

de 100 ml, completar a volumen con agua y mezclar.

Solución estándar - Preparar una solución 1 en 50 de alcohol en agua. Determinar la densidad relativa a 25 °C (ver 160. *Determinación de la densidad relativa*) y obtener el porcentaje de C₂H₅OH por referencia a la *Tabla alcoholimétrica* en *Tablas*.

Preparación estándar - Transferir 4,0 ml de *Solución estándar* y 5,0 ml de *Solución del estándar interno* a un matraz aforado de 10 ml. Completar a volumen con agua y mezclar. Inyectar 2 µl de esta solución en el cromatógrafo de gases.

Preparación muestra - Pesar exactamente alrededor de 500 mg de Fosfato Sódico de Dexametasona, transferir a un matraz aforado de 10 ml, agregar 5,0 ml de *Solución estándar interno* y mezclar hasta disolver. Completar a volumen con agua y mezclar. Inyectar 2 µl de esta solución en el cromatógrafo de gases.

Cálculos - Calcular el porcentaje de alcohol en la porción de Fosfato Sódico de Dexametasona en ensayo por la fórmula siguiente:

$$4(S/P)(R_M/R_E)$$

en la cual *S* es el porcentaje de alcohol en la *Solución estándar*, *P* es el peso en g de Fosfato Sódico de Dexametasona empleado en la *Preparación muestra* y *R_M* y *R_E* son las respuestas del pico de alcohol, relativas al estándar interno, en la *Preparación muestra* y la *Preparación estándar*, respectivamente. El contenido de C₂H₅OH no debe ser mayor de 8,0 %.

Fosfato inorgánico

Solución estándar de fosfato - Disolver 143,3 mg de fosfato monobásico de potasio seco en agua y diluir a 1 litro. Esta solución contiene el equivalente a 0,10 mg de fosfato en cada ml.

Reactivo para fosfato A - Disolver 5 g de molibdato de amonio en ácido sulfúrico 1 N para obtener 100 ml.

Reactivo para fosfato B - Disolver 350 mg de sulfato *p*-metilaminofenol en 50 ml de agua, agregar 20 g de bisulfito de sodio, mezclar hasta disolver y diluir con agua a 100 ml.

Solución muestra - Pesar exactamente alrededor de 50 mg de Fosfato Sódico de Dexametasona, transferir a un matraz aforado de 25 ml y disolver en una mezcla de 10 ml de agua y 5 ml de ácido sulfúrico 2 N, calentando si fuera necesario. Agregar 1 ml de *Reactivo para fosfato A* y 1 ml de *Reactivo para fosfato B*, completar a volumen con agua, mezclar y dejar reposar a temperatura ambiente durante 30 minutos.

Solución estándar - En forma similar y en sucesión inmediata, preparar una *Solución estándar* empleando 5,0 ml de *Solución estándar de fosfato* en lugar de 50 mg de Fosfato Sódico de Dexametasona.

Procedimiento - Determinar concomitantemente las absorbancias de ambas soluciones, en celdas de 1 cm a 730 nm, con un espectrofotómetro, empleando agua como blanco. La absorbancia de la *Solución muestra* no debe ser mayor que la de la *Solución estándar*. No debe contener más de 1,0 % de fosfato.

Dexametasona libre

Sistema cromatográfico - Emplear un equipo para cromatografía de líquidos con un detector ultravioleta ajustado a 254 nm y una columna de 25 cm × 4,5 mm con fase estacionaria constituida por grupos fenilo químicamente unidos a partículas porosas de sílice de 5 µm de diámetro. El caudal debe ser aproximadamente 1,2 ml por minuto.

Solución de trietilamina - Preparar una solución que contenga 7,5 ml de trietilamina en 1 litro de agua. Ajustar a pH 5,4 con ácido fosfórico.

Fase móvil - *Solución de trietilamina* y metanol (74:26). Filtrar y desgasificar. Hacer los ajustes necesarios (ver *Aptitud del sistema* en 100. *Cromatografía*).

Solución estándar - Disolver una cantidad exactamente pesada de Fosfato de Dexametasona SR-FA en *Fase móvil* para obtener una solución de aproximadamente 0,5 mg por ml. Preparar una segunda solución disolviendo una cantidad exactamente pesada de Dexametasona SR-FA en una mezcla de metanol y agua (1:1) para obtener una solución de aproximadamente 50 µg por ml. Transferir 10,0 ml de la primera solución y 1,0 ml de la segunda solución a un matraz aforado de 100 ml. Completar a volumen con *Fase móvil* y mezclar.

Solución muestra - Pesar exactamente alrededor de 50 mg de Fosfato Sódico de Dexametasona, transferir a un matraz aforado de 100 ml y disolver con *Fase móvil*. Completar a volumen con *Fase móvil* y mezclar. Diluir 5,0 ml de esta solución con *Fase móvil* a 50,0 ml.

Solución de aptitud del sistema - Preparar una solución en *Fase móvil* de aproximadamente 0,05 y 0,02 mg por ml de Fosfato de Dexametasona SR-FA y de Dexametasona SR-FA, respectivamente.

Aptitud del sistema (ver 100. *Cromatografía*) - Cromatografiar la *Solución de aptitud del sistema* y registrar las respuestas de los picos según se indica en *Procedimiento*: la eficiencia de la columna determinada para el pico principal no debe ser menor de 900 platos teóricos; el factor de asimetría para el

pico principal no debe ser mayor de 1,6; la resolución *R* entre los picos de fosfato de dexametasona y dexametasona no debe ser menor de 1,8; la desviación estándar relativa para inyecciones repetidas no debe ser mayor de 1,0 %.

Procedimiento - Inyectar por separado en el cromatógrafo volúmenes iguales (aproximadamente 20 µl) de la *Solución estándar* y la *Solución muestra*, registrar los cromatogramas y medir las respuestas de los picos de dexametasona. Calcular la cantidad de dexametasona (C₂₂H₂₉FO₅) en la porción de Fosfato Sódico de Dexametasona en ensayo. No debe contener más de 1,0 %.

Pureza cromatográfica

Sistema cromatográfico, Solución reguladora, de acetato, Solución A, Solución B y Fase móvil proceder según se indica en *Valoración*.

Solución muestra - Emplear la *Preparación muestra* según se indica en *Valoración*.

Aptitud del sistema (ver 100. *Cromatografía*) - Cromatografiar la *Solución muestra* y registrar las respuestas de los picos según se indica en *Procedimiento*: la resolución *R* entre el pico principal y el de la impureza más cercana no debe ser menor de 1,0; la desviación estándar relativa para inyecciones repetidas no debe ser mayor de 4,0 %.

Procedimiento - Inyectar en el cromatógrafo aproximadamente 15 µl de la *Solución muestra*, registrar el cromatograma y medir las respuestas de todos los picos. Calcular el porcentaje de cada impureza individual en la porción de Fosfato Sódico de Dexametasona en ensayo, en relación a la suma de las respuestas de todos los picos. No debe contener más de 1,0 % de cualquier impureza individual y no más de 2,0 % de impurezas totales.

Impurezas orgánicas volátiles <520>

Método II.

VALORACIÓN

Sistema cromatográfico - Emplear un equipo para cromatografía de líquidos con un detector ultravioleta ajustado a 254 nm y una columna de 25 cm × 4,6 mm con fase estacionaria constituida por octilsilano químicamente unido a partículas porosas de sílice de 3 a 10 µm de diámetro. Mantener la temperatura de la columna a aproximadamente 40 °C. El caudal debe ser aproximadamente 1,0 ml por minuto. El cromatógrafo se debe programar del siguiente modo:

Tiempo (minutos)	Solución A (%)	Solución B (%)	Etapas
0-3,5	90	10	Isocrática
3,5-24	90→60	10→40	Gradiente lineal
24-35	60→5	40→95	Gradiente lineal
35-60	5	95	Isocrática
60-60,1	5→90	95→10	Gradiente lineal
60,1-65	90	10	Isocrática

Solución reguladora de acetato - Disolver 7 g de acetato de amonio en 1 litro de agua, ajustar a pH 4,00 ± 0,05 y mezclar.

Solución A - Metanol, agua y *Solución reguladora de acetato* (7:7:6). Filtrar y desgasificar.

Solución B - Metanol y *Solución reguladora de acetato* (7:3). Filtrar y desgasificar.

Fase móvil - Emplear mezclas de *Solución A* y *Solución B* según se indica en *Sistema cromatográfico*. Hacer los ajustes necesarios (ver *Aptitud del sistema* en 100. *Cromatografía*).

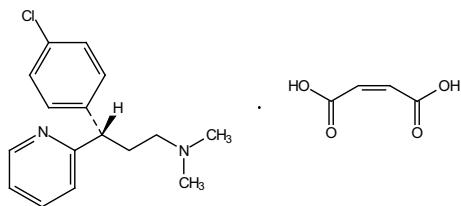
Preparación estándar - Disolver una cantidad exactamente pesada de Fosfato de Dexametasona SR-FA en *Solución A* para obtener una solución de aproximadamente 0,92 mg por ml.

Preparación muestra - Disolver una cantidad exactamente pesada de Fosfato Sódico de Dexametasona en *Solución A* y mezclar para obtener una solución de aproximadamente 1,0 mg por ml.

Aptitud del sistema (ver 100. *Cromatografía*) - Cromatografiar la *Preparación muestra* y registrar las respuestas de los picos según se indica en *Procedimiento*: la resolución *R* entre el pico de fosfato de dexametasona y el de la impureza más cercana no debe ser menor de 1,0. Cromatografiar la *Preparación estándar* y registrar las respuestas de los picos según se indica en *Procedimiento*: la desviación estándar relativa para inyecciones repetidas no debe ser mayor de 2,0 %.

Procedimiento - Inyectar por separado en el cromatógrafo volúmenes iguales (aproximadamente 15 µl) de la *Preparación estándar* y la *Preparación muestra*, registrar los cromatogramas y medir las respuestas de los picos principales. Calcular la cantidad de C₂₂H₂₈FNa₂O₈P en la porción de Fosfato Sódico de Dexametasona en ensayo.

DEXCLORFENIRAMINA, MALEATO DE



$C_{16}H_{19}ClN_2 \cdot C_4H_4O_4$ PM: 390,9 2438-32-6

Definición - Maleato de Dexclorfeniramina es Maleato de (+)-2-[p-cloro- α -(2-dimetilaminoetil)encil]piridina (1:1). Debe contener no menos de 98,0 por ciento y no más de 100,5 por ciento de $C_{16}H_{19}ClN_2 \cdot C_4H_4O_4$, secado a 65 °C durante 4 horas y debe cumplir con las siguientes especificaciones.

Caracteres generales - Polvo cristalino blanco, inodoro. Fácilmente soluble en agua; soluble en alcohol y cloroformo; poco soluble en éter y benceno.

Sustancia de referencia - Maleato de Dexclorfeniramina SR-FA.

CONSERVACIÓN

En envases inactivos de cierre perfecto.

ENSAYOS

Identificación

A - Absorción infrarroja <460>. *En fase sólida.*

B - Absorción ultravioleta <470>

Solvente: agua.

Concentración: 40 µg por ml.

Determinación del punto de fusión <260>

Método I. Entre 110 y 115 °C.

Determinación de la rotación óptica <170>

Rotación específica: Entre + 39,5° y + 43,0°.

Solución muestra: 50 mg por ml, en dimetilformamida.

Determinación del pH <250>

Entre 4,0 y 5,0, determinado sobre una solución 1 en 100.

Pérdida por secado <680>

Secar a 65 °C durante 4 horas: no debe perder más de 0,5 % de su peso.

Determinación del residuo de ignición <270>

No más de 0,2 %.

Sustancias relacionadas

Sistema cromatográfico - Emplear un equipo para cromatografía de gases con un detector de ionización a la llama y una columna de vidrio de 1,2 m × 4 mm con 3 % de fase constituida por 50 % de fenil silicona y 50 % de metilpolisiloxano sobre un soporte constituido por tierra silícea para cromatografía de gases que ha sido calcinada mezclando diatomea con Na_2CO_3 y calcinada a 900 °C. [NOTA: la tierra silícea se lava con ácido y con álcali, luego se lava con agua hasta neutralidad. La tierra silícea puede ser silanizada al tratarla con un agente como dimetildiclorosilano para bloquear los grupos silanoles superficiales]. Mantener la columna, el inyector y el detector a aproximadamente 190, 250 y 250 °C, respectivamente. Se debe emplear helio como gas transportador con un caudal ajustado para obtener un tiempo de retención de 4 a 5 minutos para el pico principal.

Solución muestra - Disolver aproximadamente 200 mg de Maleato de Dexclorfeniramina en 5 ml de cloruro de metileno y mezclar.

Aptitud del sistema (ver 100. *Cromatografía*) - Cromatografiar la *Solución muestra* y registrar las respuestas de los picos según se indica en *Procedimiento*: el factor de asimetría para el pico de maleato de dexclorfeniramina no debe ser mayor de 1,8.

Procedimiento - Inyectar en el cromatógrafo aproximadamente 1 µl de la *Solución muestra*. Registrar el cromatograma durante un tiempo total no inferior a dos veces el tiempo de retención del pico de dexclorfeniramina y medir las respuestas de los picos. A excepción de los picos del solvente y del ácido maleico, la respuesta relativa total de todos los picos extraños no debe ser mayor a 2,0 %.

Impurezas orgánicas volátiles <520>

Método I.

VALORACIÓN

Pesar exactamente alrededor de 150 mg de Maleato de Dexclorfeniramina, disolver en 25 ml de ácido acético glacial. Titular con ácido perclórico 0,1 N (SV), determinando el punto final potenciométricamente. Realizar una determinación con un blanco y hacer las correcciones necesarias (ver 780. *Volumetría*). Cada ml de ácido perclórico 0,1 N equivale a 19,54 mg de $C_{16}H_{19}ClN_2 \cdot C_4H_4O_4$.

DEXTRANO 40

CALIDAD INYECTABLE

Definición - Dextrano 40 Calidad Inyectable se obtiene mediante hidrólisis controlada y fraccionamiento de los polisacáridos producidos por fermentación de la sacarosa utilizando cepas de *Leuconostoc mesenteroides* (NRRL, B-512F; NCTC, 10817). Se debe preparar en condiciones que minimicen el riesgo de contaminación microbiana. Es una mezcla de polisacáridos, principalmente del tipo α -1,6-glucano. Su peso molecular promedio debe ser aproximadamente 40.000 y debe cumplir con las siguientes especificaciones.

Caracteres generales - Polvo blanco o casi blanco. Muy soluble en agua; muy poco soluble en alcohol.

Sustancias de referencia - Dextrano SR-FA. Dextrano 4 para calibrado SR-FA. Dextrano 10 para calibrado SR-FA. Dextrano 40 para calibrado SR-FA. Dextrano 70 para calibrado SR-FA. Dextrano 250 para calibrado SR-FA. Dextrano V_0 SR-FA. Dextrano 40 para validación SR-FA. Dextrano 60/70 para validación SR-FA.

CONSERVACIÓN

En envases herméticos.

ENSAYOS

Identificación

A - Absorción infrarroja <460>. *En fase sólida*. [NOTA: emplear Dextrano SR-FA como *Sustancia de referencia*].

B - Debe cumplir con el ensayo de *Distribución del peso molecular de los dextranos*.

Determinación de la rotación óptica <170>

Rotación específica: Entre + 195 ° y + 201 °.

Solución muestra: 20 mg por ml, calentar, si fuera necesario, en un baño de agua hasta disolución.

Pérdida por secado <680>

Secar 200 mg de Dextrano 40 Calidad Inyectable en estufa a 105 °C durante 5 horas: no debe perder más de 7,0 % de su peso.

Límite de metales pesados <590>

Método IV. Emplear 12 ml de una solución preparada disolviendo 5,0 g de Dextrano 40 Calidad Inyectable en agua, calentando en un baño de agua, y diluida hasta 50 ml con el mismo solvente. El límite es 0,001 %. Preparar la *Solución estándar* empleando *Solución estándar de plomo (1 ppm)*.

Ensayos de endotoxinas bacterianas <330>

Cuando en el rótulo se indique que Dextrano 40 Calidad Inyectable está destinado a la preparación de formas farmacéuticas parenterales, debe contener menos de 10 Unidades de Endotoxina por gramo.

Acidez o alcalinidad

Disolver 5,0 g de Dextrano 40 Calidad Inyectable en agua, calentando en un baño de agua y diluir hasta 50 ml con el mismo solvente. A 10 ml de esta solución, agregar 0,1 ml de fenoltaleína (SR1). La solución debe permanecer incolora. Agregar 0,2 ml de hidróxido de sodio 0,01 N: se debe observar color rojo. Agregar 0,4 ml de ácido clorhídrico 0,01 N: la solución debe ser incolora. Agregar 0,1 ml de rojo de metilo (SR1): la solución debe ser roja o anaranjada.

Límite de impurezas nitrogenadas

Proceder según se indica en *Límite de impurezas nitrogenadas en Dextrano 70 Calidad Inyectable*.

Solventes residuales

Proceder según se indica en *Solventes residuales en Dextrano 70 Calidad Inyectable*.

DISTRIBUCIÓN DEL PESO MOLECULAR DE LOS DEXTRANOS

Proceder según se indica en *Distribución del Peso Molecular de los Dextranos en Dextrano 70 Calidad Inyectable*.

El peso molecular promedio \overline{M}_p debe estar entre 35.000 y 45.000. El peso molecular promedio de la fracción superior (10 %) debe ser como máximo 110.000 y el de la fracción inferior debe ser como mínimo 7.000.

DEXTRANO 70 CALIDAD INYECTABLE

Definición - Dextrano 70 Calidad Inyectable se obtiene mediante hidrólisis controlada y fraccionamiento de los polisacáridos producidos por fermentación de la sacarosa utilizando ciertas cepas de *Leuconostoc mesenteroides* (NRRL, B-512F; NCTC, 10817). Se debe preparar en condiciones que minimicen el riesgo de contaminación microbiana. Es una mezcla de polisacáridos, principalmente del tipo α -1,6-glucano. Su peso molecular promedio debe ser aproximadamente 70.000 y debe cumplir con las siguientes especificaciones.

Caracteres generales - Polvo blanco o casi blanco. Muy soluble en agua; muy poco soluble en alcohol.

Sustancias de referencia - Dextrano SR-FA. Dextrano 4 para calibrado SR-FA. Dextrano 10 para calibrado SR-FA. Dextrano 40 para calibrado SR-FA. Dextrano 70 para calibrado SR-FA. Dextrano 250 para calibrado SR-FA. Dextrano V_0 SR-FA. Dextrano 40 para validación SR-FA. Dextrano 60/70 para validación SR-FA.

CONSERVACIÓN

En envases herméticos.

ENSAYOS

Identificación

A - Absorción infrarroja <460>. *En fase sólida*. [NOTA: emplear Dextrano SR-FA como *Sustancia de referencia*].

B - Debe cumplir con el ensayo de *Distribución del peso molecular de los dextranos*.

Determinación de la rotación óptica <170>

Rotación específica: Entre + 195 ° y + 201 °.

Solución muestra: 20 mg por ml, calentar, si fuera necesario, en un baño de agua hasta disolución.

Acidez o alcalinidad

Disolver 5,0 g de Dextrano 70 Calidad Inyectable en agua, calentando en un baño de agua, y diluir hasta 50 ml con el mismo solvente. A 10 ml de esta solución agregar 0,1 ml de fenolftaleína (SR1). La solución debe permanecer incolora. Agregar 0,2 ml de hidróxido de sodio 0,01 M: se debe observar color rojo. Agregar 0,4 ml de ácido clorhídrico 0,01 M: la solución debe ser incolora. Agregar 0,1 ml de rojo de metilo (SR1): la solución debe ser roja o anaranjada.

Límite de impurezas nitrogenadas

Solución de sulfato - A 1 litro de ácido sulfúrico, agregar 5 g de sulfato cúprico anhidro y 500 g

de sulfato de potasio. Disolver mediante calentamiento y almacenar a 60 °C. [NOTA: si no fuera posible almacenar a 60 °C, preparar una menor cantidad de *Solución de sulfato* el día de su uso].

Indicador - Preparar una mezcla de 20 ml de una solución de verde de bromocresol al 0,1 % en alcohol y 4 ml de rojo de metilo (SR) y diluir 100 ml con agua.

Procedimiento - Pesar exactamente alrededor de 200 mg de Dextrano 70 Calidad Inyectable, transferir a un micro matraz de Kjeldahl. Agregar 4 ml de *Solución de sulfato*. Calentar hasta que la solución presente color verde transparente y las paredes del matraz estén libres de residuos carbonosos. Enfriar y transferir la solución a un balón de destilación. Enjuagar el matraz de Kjeldahl tres veces con 5 ml de agua, agregando los lavados a la solución. Agregar 15 ml de solución de hidróxido de sodio al 45 %, adosar al refrigerante y comenzar la destilación. Recolectar el destilado en un matraz de 100 ml que contenga 1 ml de *Indicador*, manteniendo el extremo del tubo colector debajo de la superficie del líquido durante 5 minutos y por encima de la superficie durante 1 minuto. Al terminar la destilación, retirar el matraz receptor y lavar el extremo del tubo colector con agua, agregando el lavado al destilado. Titular el destilado con ácido clorhídrico 0,010 N hasta que el color cambie de azul a violeta rojizo. Realizar una determinación con un blanco y hacer las correcciones necesarias (ver 780. *Volumetría*). No deben consumirse más de 0,14 ml de ácido clorhídrico 0,010 N para hacer virar el color del *Indicador* (0,01 %, como N).

Solventes residuales

Sistema cromatográfico - Emplear un equipo para cromatografía de gases con un detector de ionización a la llama y una columna de 1,8 m x 2,0 mm recubierta con fase estacionaria constituida por copolímero de etilvinilbenceno y divinilbenceno (125 a 150 μ m). Mantener la columna, el inyector y el detector a aproximadamente 190, 240 y 210 °C, respectivamente. Se debe emplear nitrógeno como gas transportador con un caudal de aproximadamente 25 ml por minuto.

Solución del estándar interno - Alcohol *n*-propílico.

Solución muestra - Pesar exactamente alrededor de 5,0 g de Dextrano 70 Calidad Inyectable, disolver en 100 ml de agua y destilar la solución, recolectando los primeros 45 ml del destilado, agregar 1 ml de una solución de aproximadamente 2,5 % de alcohol *n*-propílico, diluir hasta 50,0 ml con agua y mezclar.

Solución estándar - Mezclar 0,5 ml de una solución de alcohol absoluto de aproximadamente

2,5 %, 0,5 ml de una solución de alcohol propílico de aproximadamente 2,5 % y 0,5 ml de una solución de metanol de aproximadamente 0,25 %. Diluir a 25 ml con agua.

Procedimiento - Inyectar por separado en el cromatógrafo volúmenes iguales (aproximadamente 1 µl) de la *Solución muestra*, la *Solución estándar* y la *Solución del estándar interno*, registrar los cromatogramas y medir las respuestas de los picos. En el cromatograma obtenido a partir de la *Solución muestra*, la respuesta de ningún pico correspondiente al metanol o al alcohol absoluto debe ser mayor que la respuesta del pico correspondiente en el cromatograma obtenido con la *Solución estándar* (0,5 % de alcohol absoluto y 0,05 % de metanol) y la suma de la respuesta de todos los picos, a excepción de los picos correspondientes al alcohol absoluto, al metanol y al estándar interno, no debe ser mayor que la respuesta del pico correspondiente al patrón interno (0,5 % calculado como *n*-propílico).

Límite de metales pesados <590>

Método IV. Emplear 12 ml de una solución preparada disolviendo 5,0 g de Dextrano 70 Calidad Inyectable en agua, calentando en un baño de agua, y diluida hasta 50 ml con el mismo solvente. El límite es 0,001 %. Preparar la *Solución estándar* empleando *Solución estándar de plomo* (1 ppm).

Pérdida por secado <680>

Secar 200 mg de Dextrano 70 Calidad Inyectable en estufa a 105 °C durante 5 horas: no debe perder más de 7,0 % de su peso.

Ensayos de endotoxinas bacterianas <330>

Cuando en el rótulo se indique que Dextrano 70 Calidad Inyectable está destinado a la preparación de formas farmacéuticas parenterales, debe contener no más de 16 Unidades de Endotoxina por gramo.

DISTRIBUCIÓN DEL PESO MOLECULAR DE LOS DEXTRANOS

Examinar por cromatografía de exclusión (ver 100. *Cromatografía*).

Sistema Cromatográfico - Emplear un equipo para cromatografía de líquidos con un detector por índice de refracción, un inyector de bucle de 100 a 200 µl y tres columnas de 30 cm × 10 mm con fase estacionaria constituida por agarosa para cromatografía de exclusión, o una serie de columnas de 30 cm × 10 mm con fase estacionaria constituida por gel poliéter hidroxilado para cromatografía. Mantener el sistema a temperatura constante.

Fase móvil - Solución acuosa de sulfato de sodio anhidro y clorobutanol de aproximadamente 7 g y 1 g por litro, respectivamente. Filtrar y desgasifi-

car. Hacer los ajustes necesarios (ver *Aptitud del sistema* en 100. *Cromatografía*).

Solución muestra - Disolver 200 mg de Dextrano 70 Calidad Inyectable, en *Fase móvil* y completar hasta 10 ml con *Fase móvil*.

Solución marcador - Preparar una solución en *Fase móvil* de aproximadamente 5 mg de *Glucosa Anhidra* y 2 mg de Dextrano V_o SR-FA en 1 ml de *Fase móvil*.

Soluciones de calibración - Disolver por separado en 1 ml de *Fase móvil*, 15 mg de Dextrano 4 para calibrado SR-FA, 15 mg de Dextrano 10 para calibrado SR-FA, 20 mg de Dextrano 40 para calibrado SR-FA, 20 mg de Dextrano 70 para calibrado SR-FA y 20 mg de Dextrano 250 para calibrado SR-FA.

Solución para validar el sistema - Disolver 20 mg de Dextrano 40 para validación SR-FA (para el análisis del dextrano 40) ó 20 mg de Dextrano 60/70 para validación SR-FA (para el análisis del dextrano 60 y del dextrano 70), en 1 ml de *Fase móvil*.

Calibración del sistema cromatográfico

Inyectar varias veces el volumen elegido de la *Solución marcador*. El cromatograma obtenido con la *Solución marcador* debe presentar dos picos sucesivos correspondientes al Dextrano V_o a partir del volumen de elución correspondiente al Dextrano V_o y el volumen total V_t a partir del pico correspondiente a la glucosa anhidra.

Inyectar el volumen elegido de cada una de las *Soluciones de calibración*. Trazar cuidadosamente la línea de base de cada una de los cromatogramas obtenidos. Dividir cada cromatograma en *a* (al menos 60) bandas verticales iguales (correspondientes a volúmenes de elución iguales). En cada banda *i*, correspondiente a un volumen de elución V_i , medir la altura y_i que separa la línea de base del trazo del cromatograma y calcular el coeficiente de distribución K_i por la fórmula siguiente:

$$(V_i - V_o) / (V_t - V_o)$$

en la cual V_o es el volumen intersticial de la columna, determinado a partir del pico correspondiente al Dextrano V_o SR-FA en el cromatograma obtenido con la *Solución marcador*; V_t es el volumen total de la columna determinado a partir del pico correspondiente a la glucosa anhidra en el cromatograma obtenido con la *Solución marcador*; V_i es el volumen de elución de la banda *i* en el cromatograma obtenido con cada una de las *Soluciones de calibración*.

Calibrado por cálculo de la curva

Calcular con la ayuda de las fórmulas (2) y (3), empleando un método apropiado, los valores de b_i ,

b_2, b_3, b_4 y b_5 que dan valores de \overline{M}_p que no deben diferir en más de un 5 % del valor declarado para cada uno de los dextransos para calibrado, y de 180 ± 2 para la glucosa anhidra:

$$M_i = b_5 + e^{(b_4 + b_1 K_i + b_2 K_i^2 + b_3 K_i^3)}$$

y

$$\overline{M}_p = \frac{\sum_{i=1}^a (y_i M_i)}{\sum_{i=1}^a y_i}$$

en la cual a es el número de bandas en que se ha dividido el cromatograma; y_i es la altura que separa la línea de base del trazado del cromatograma en la banda i ; M_i es el peso molecular en la banda i .

Validación del sistema cromatográfico

Inyectar el volumen elegido de la *Solución de validación del sistema* de Dextrano a analizar.

Peso molecular medio total del dextrano para validación - Calcular \overline{M}_p según de indica en *Calibración del sistema cromatográfico*, empleando los valores obtenidos para b_1, b_2, b_3, b_4 y b_5 .

El ensayo solo será válido si el valor de \overline{M}_p es de:

- 41.000 a 47.000 para el *Dextrano 40 para validación SR-FA*.
- 67.000 a 75.000 para el *Dextrano 60/70 para validación SR-FA*.

Peso molecular medio de la fracción superior de dextrano (10 %) - Calcular \overline{M}_p para la fracción superior de dextrano (10 %) que eluye en la banda n , por la fórmula siguiente:

$$\overline{M}_p = \frac{\sum_{i=1}^n (y_i M_i)}{\sum_{i=1}^n y_i} \quad (4)$$

estando n definido por las fórmulas siguientes:

$$\sum_{i=1}^n y_i \leq 0,1 \left(\sum_{i=1}^a y_i \right) \quad (5)$$

y

$$\sum_{i=1}^{n+1} y_i > 0,1 \left(\sum_{i=1}^a y_i \right) \quad (6)$$

en las cuales a es el número de bandas en que se ha dividido el cromatograma; y_i es la altura que separa

la línea de base del trazado del cromatograma en la banda i ; M_i es el peso molecular en la banda i .

El ensayo solo será válido si el valor de \overline{M}_p para la fracción superior de dextrano (10 %) es de:

- 110.000 a 130.000 para el *Dextrano 40 para validación SR-FA*.
- 190.000 a 230.000 para el *Dextrano 60/70 para validación SR-FA*.

Peso molecular medio de la fracción inferior de dextrano (10 %) - Calcular \overline{M}_p para la fracción inferior de dextrano (10 %) que eluye en la banda m , por la fórmula siguiente:

$$\overline{M}_p = \frac{\sum_{i=m}^a (y_i M_i)}{\sum_{i=m}^a y_i} \quad (7)$$

estando m definido por las fórmulas siguientes:

$$\sum_{i=m}^a y_i \leq 0,1 \left(\sum_{i=1}^a y_i \right) \quad (8)$$

y

$$\sum_{i=m-1}^a y_i > 0,1 \left(\sum_{i=1}^a y_i \right) \quad (9)$$

en las cuales a es el número de bandas en que se ha dividido el cromatograma; y_i es la altura que separa la línea de base del trazado del cromatograma en la banda i ; M_i el peso molecular en la banda i .

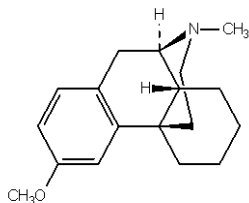
El ensayo solo será válido si el valor de \overline{M}_p para la fracción inferior de dextrano (10 %) es de:

- 6.000 a 8.500 para el *Dextrano 40 para validación SR-FA*.
- 7.000 a 11.000 para el *Dextrano 60/70 para validación SR-FA*.

Distribución del peso molecular del dextrano en ensayo

Inyectar el volumen elegido de la *Solución muestra*. Calcular los valores de \overline{M}_p que corresponden respectivamente a la distribución del peso molecular total, a la fracción superior de dextrano (10 %) y a la fracción inferior de dextrano (10 %) según se indica en *Validación del sistema cromatográfico*. El peso molecular promedio \overline{M}_p debe estar entre 64.000 y 76.000. El peso molecular promedio de la fracción superior (10 %) debe ser como máximo 185.000 y el de la fracción inferior debe ser como mínimo 15.000.

DEXTROMETORFANO



$C_{18}H_{25}NO$

PM: 271,4

125-71-3

Definición - Dextrometorfan es (\pm)-3-Metoxi-17-metil-9 α ,13 α ,14 α -morfina. Debe contener no menos de 98,0 por ciento y no más de 101,0 por ciento de $C_{18}H_{25}NO$, calculado sobre la sustancia anhidra y debe cumplir con las siguientes especificaciones.

Caracteres generales - Polvo cristalino casi blanco o ligeramente amarillento. Inodoro. Fácilmente soluble en cloroformo; prácticamente insoluble en agua.

Sustancia de referencia - Dextrometorfan SR-FA

CONSERVACIÓN

En envases de cierre perfecto.

ENSAYOS

Identificación

A - Absorción infrarroja <460>. *En fase sólida.*

B - Absorción ultravioleta <470>

Solvente: ácido clorhídrico diluido (1 en 120).

Concentración: 100 μ g por ml.

Las absorptividades a 278 nm, calculadas sobre la sustancia anhidra, no deben diferir en más de 3,0 %.

Determinación de la rotación óptica <170>

Disolver una porción exactamente pesada de Dextrometorfan en cloroformo para obtener una solución de aproximadamente 100 mg por ml: la rotación específica de esta solución no debe diferir en más de 1,0 % de la obtenida con una solución de Dextrometorfan SR-FA, tratada del mismo modo.

Determinación del punto de fusión <260>

Método I. Entre 109,5 y 112,5 °C.

Determinación de agua <120>

Titulación volumétrica directa. No más de 0,5 %.

Determinación del residuo de ignición <270>

No más de 0,1 %.

Límite de *N,N*-Dimetilanilina

Solución estándar - Transferir 50 mg de *N,N*-dimetilanilina a un matraz aforado de 100 ml, agregar 70 ml de agua, tapar perfectamente y agitar durante 20 minutos. Completar a volumen con el mismo solvente y mezclar. Transferir 1,0 ml de esta solución a un matraz aforado de 100 ml, completar a volumen con agua y mezclar. Transferir 1,0 ml de esta solución a un matraz aforado de 25 ml y agregar 19 ml de agua.

Solución muestra - Transferir 500 mg de Dextrometorfan, exactamente pesados, a un matraz aforado de 25 ml. Agregar 19 ml de agua y 1 ml de ácido clorhídrico 3 N. Disolver por calentamiento o empleando un baño de vapor y enfriar.

Procedimiento - Agregar por separado a la *Solución muestra* y la *Solución estándar*, 2,0 ml de ácido acético 1 N y 1,0 ml de nitrato de sodio 1 en 100. Completar ambos matraces a volumen y mezclar: la *Solución muestra* no debe presentar una coloración más intensa que la *Solución estándar* (0,001 %).

Límites de compuestos fenólicos

Disolver 10 mg de Dextrometorfan en 2 ml de ácido clorhídrico 3 N y agregar 2 gotas de cloruro férrico (SR). Mezclar y agregar 2 gotas de ferricianuro de potasio (SR) y observar después de 2 minutos: no debe desarrollarse coloración azul verdosa.

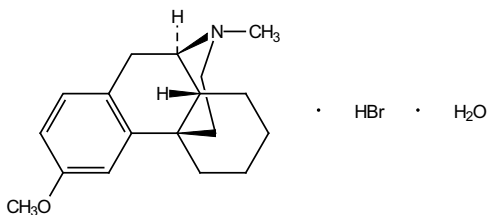
Límite de metales pesados <590>

Método II. No más de 0,002 %.

VALORACIÓN

Pesar exactamente alrededor de 700 mg de Dextrometorfan y disolver en 60 ml de ácido acético glacial, calentando suavemente si fuera necesario, para disolver. Agregar 2 gotas de cristal violeta (SR) y titular con ácido perclórico 0,1 N (SV) hasta punto final verde azulado. Realizar una determinación con un blanco y hacer las correcciones necesarias (ver 780. *Volumetría*). Cada ml de ácido perclórico 0,1 N equivale a 27,14 mg de $C_{18}H_{25}NO$.

DEXTROMETORFANO, BROMHIDRATO DE



$\text{C}_{18}\text{H}_{25}\text{NO} \cdot \text{HBr} \cdot \text{H}_2\text{O}$ PM: 370,3 6700-34-1

Anhidro PM: 352,3 125-69-9

Definición - Bromhidrato de Dextrometorfan es Bromhidrato de (\pm)-3-Metoxi-17-metilmorfinan, monohidrato. Debe contener no menos de 98,0 por ciento y no más de 102,0 por ciento de $\text{C}_{18}\text{H}_{25}\text{NO} \cdot \text{HBr}$, calculado sobre la sustancia anhidra y debe cumplir con las siguientes especificaciones.

Caracteres generales - Cristales o polvo cristalino casi blanco. Funde aproximadamente a 126 °C, con descomposición. Fácilmente soluble en alcohol y cloroformo; moderadamente soluble en agua; insoluble en éter.

Sustancia de referencia - Bromhidrato de Dextrometorfan SR-FA.

CONSERVACIÓN

En envases de cierre perfecto.

ENSAYOS

Identificación

A - Absorción infrarroja <460>. *En fase sólida*. [NOTA: secar previamente al vacío sobre pentóxido de fósforo durante 4 horas].

B - Absorción ultravioleta <470>

Solvente: agua.

Concentración: 70 μg por ml.

Las absorbancias a 278 nm, calculadas sobre la sustancia anhidra, no deben diferir en más de 3,0 %.

C - A 5 ml de una solución de Bromhidrato de Dextrometorfan 1 en 200, agregar 5 gotas de ácido nítrico 2 N y 2 ml de nitrato de plata (SR): se debe formar un precipitado color blanco amarillento.

Determinación de la rotación óptica <170>

Rotación específica: Entre +28° y +30°, calculada sobre la sustancia anhidra.

Solución muestra: disolver 200 mg en ácido clorhídrico 0,1 N y diluir a 10,0 ml con el mismo solvente.

Determinación del pH <250>

Entre 5,2 y 6,5, determinado sobre una solución 2 en 100.

Determinación de agua <120>

Titulación volumétrica directa. Entre 3,5 y 5,5 %.

Determinación del residuo de ignición <270>

No más de 0,1 %.

Límite de *N,N*-Dimetilanilina

Transferir 500 mg de Bromhidrato de Dextrometorfan a un matraz aforado de 25 ml. Agregar 20 ml de agua y calentar en un baño de vapor hasta disolución. Enfriar, agregar 2 ml de ácido acético 1 N y 1 ml de solución de nitrito de sodio 1 en 100, completar a volumen con agua y mezclar. Esta solución no debe presentar más color que el que corresponde a una solución preparada de forma similar con una concentración de 5 μg de *N,N*-Dimetilanilina en 25 ml (0,001 %).

Límite de compuestos fenólicos

Disolver aproximadamente 5 mg de Bromhidrato de Dextrometorfan en 1 ml de agua, agregar 1 gota de ácido clorhídrico 3 N y 2 gotas de cloruro férrico (SR). Mezclar, agregar 2 gotas de ferricianuro de potasio (SR) y observar luego de 2 minutos: no se debe desarrollar color verde azulado.

VALORACIÓN

Sistema cromatográfico - Emplear un equipo para cromatografía de líquidos con un detector ultravioleta ajustado a 280 nm y una columna de 25 cm \times 4,6 mm con fase estacionaria constituida por octadecilsilano químicamente unido a partículas porosas de sílice de 5 μm de diámetro. El caudal debe ser aproximadamente 1,0 ml por minuto.

Fase móvil - Preparar una solución filtrada y desgasificada que contenga docusato sódico 0,007 M y nitrato de amonio 0,007 M en una mezcla de acetonitrilo y agua (70:30) y ajustar a pH 3,4 con ácido acético glacial. [NOTA: disolver el docusato sódico en la mezcla de acetonitrilo y agua antes de agregar el nitrato de amonio.]

Preparación estándar - Disolver una cantidad exactamente pesada de Bromhidrato de Dextrometorfan SR-FA en agua para obtener una solución con una concentración de aproximadamente 1 mg por ml. Transferir 10,0 ml de esta solución a un matraz aforado de 100 ml, completar a volumen con *Fase móvil* y mezclar.

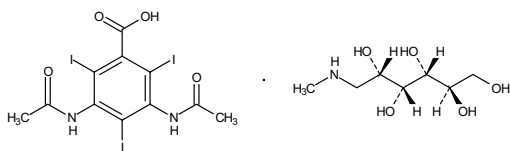
Preparación muestra - Pesar exactamente alrededor de 100 mg de Bromhidrato de Dextrometorfan, transferir a un matraz aforado de 100 ml, completar a volumen con agua y mezclar. Transferir 10,0 ml de esta solución a un matraz aforado de

100 ml, completar a volumen con *Fase móvil* y mezclar.

Aptitud del sistema (ver 100. *Cromatografía*) - Cromatografiar la *Preparación estándar* y registrar las respuestas de los picos según se indica en *Procedimiento*: el factor de asimetría para el pico principal no debe ser mayor de 2,5; la desviación estándar relativa para inyecciones repetidas no debe ser mayor de 2,0 %.

Procedimiento - Inyectar por separado en el cromatógrafo volúmenes iguales (aproximadamente 20 μ l) de la *Preparación estándar* y la *Preparación muestra*, registrar los cromatogramas y medir las respuestas de los picos principales. Calcular la cantidad de $C_{18}H_{25}NO \cdot HBr$ en la porción de Bromhidrato de Dextrometorfano en ensayo.

DIATRIZOATO DE MEGLUMINA



$C_{11}H_9I_3N_2O_4 \cdot C_7H_{17}NO_5$ PM: 809,1 131-49-7

Definición - Diatrizoato de Meglumina es 1-Deoxi-1-(metilamino)-D-glucitol 3,5-bis(acetil amino)-2,4,6-triiodobenzoato. Debe contener no menos de 98,0 por ciento y no más de 102,0 por ciento de $C_{11}H_9I_3N_2O_4 \cdot C_7H_{17}NO_5$, calculado sobre la sustancia seca y debe cumplir con las siguientes especificaciones.

Caracteres generales - Polvo blanco, inodoro. Fácilmente soluble en agua.

Sustancias de referencia - Ácido Diatrizoico SR-FA. Impureza A de Ácido Diatrizoico SR-FA: Ácido 3-acetamido-5-amino-2,4,6-triiodobenzoico.

CONSERVACIÓN

En envases bien cerrados.

ENSAYOS

Identificación

A - Aplicar la siguiente técnica cromatográfica.

Fase estacionaria - Emplear una placa para cromatografía en capa delgada (ver 100. *Cromatografía*) recubierta con gel de sílice para cromatografía con indicador de fluorescencia, de 0,25 mm de espesor.

Fase móvil - Cloroformo, metanol e hidróxido de amonio (20:10:2).

Diluyente - Solución de hidróxido de sodio en metanol (0,8 en 1.000).

Solución estándar - Disolver una cantidad exactamente pesada de Ácido Diatrizoico SR-FA en *Diluyente* para obtener una solución de aproximadamente 1 mg por ml.

Solución muestra - Disolver una cantidad exactamente pesada de Diatrizoato de Meglumina en *Diluyente* para obtener una solución de aproximadamente 1 mg por ml.

Procedimiento - Aplicar por separado sobre la placa 10 μ l de la *Solución muestra* y 10 μ l de la *Solución estándar*. Dejar secar las aplicaciones y desarrollar los cromatogramas hasta que el frente del solvente haya recorrido aproximadamente tres

cuartas partes de la longitud de la placa. Retirar la placa de la cámara, marcar el frente del solvente y dejar secar. Examinar la placa bajo luz ultravioleta a 254 nm: el valor de R_f de la mancha principal en el cromatograma obtenido a partir de la *Solución muestra* se debe corresponder con el obtenido con la *Solución estándar*.

B - Calentar aproximadamente 500 mg de Diatrizoato de Meglumina en un crisol: se deben producir vapores de color violeta.

Determinación de la rotación óptica <170>

Rotación específica: Entre $-5,65^\circ$ y $-6,37^\circ$.

Solución muestra: 100 mg por ml, en agua.

Determinación del residuo de ignición <270>

No más de 0,1 %.

Iodo y yoduro

Solución muestra - Transferir 2,0 g de Diatrizoato de Meglumina a un tubo de centrifuga de 50 ml con tapa, diluir con agua a 24 ml y agitar para disolver.

Procedimiento - Agregar a la *Solución muestra* 5 ml de tolueno y 5 ml de ácido sulfúrico 2 N, agitar y centrifugar: la fase orgánica no debe adquirir color rojo. Agregar 1 ml de solución de nitrito de sodio 1 en 50, agitar y centrifugar: el color rojo producido en la fase orgánica no debe ser más intenso que el obtenido cuando se sustituye la *Solución muestra* por una mezcla de 2,0 ml de solución de yoduro de potasio 1 en 4.000 y 22 ml de agua (0,02 % de yoduro).

Límite de metales pesados <590>

Solución estándar - Transferir 2,0 ml de *Solución estándar de plomo (10 ppm)* a un tubo de Nessler de 50 ml, agregar 5 ml de hidróxido de sodio 1 N, diluir con agua a 40 ml y mezclar.

Solución muestra - Disolver 1,0 g de Diatrizoato de Meglumina en 20 ml de agua y 5 ml de hidróxido de sodio 1 N. Transferir esta solución a un tubo de Nessler de 50 ml, diluir con agua a 40 ml y mezclar.

Procedimiento - Agregar 10 ml de sulfuro de sodio (SR) a cada uno de los tubos que contienen la *Solución estándar* y la *Solución muestra*, mezclar, dejar reposar durante 5 minutos y observar longitudinalmente sobre una superficie blanca: el color de la *Solución muestra* no debe ser más oscuro que el de la *Solución estándar* (0,002 %).

Aminas aromáticas libres

Solución estándar - Disolver una cantidad de Impureza A de Ácido Diatrizoico SR-FA en hidróxido de sodio 0,1 N, empleando 0,2 ml de hidróxido de sodio 0,1 N por cada 5,0 mg de Impureza A de Ácido Diatrizoico SR-FA. Diluir con

agua para obtener una solución de aproximadamente 500 µg por ml. Transferir 1,0 ml de esta solución, 4 ml de agua y 10 ml de hidróxido de sodio 0,1 N a un matraz aforado de 50 ml.

Solución muestra - Transferir 1,0 g de Diatrizoato de Meglumina a un matraz aforado de 50 ml y agregar 5 ml de agua y 10 ml de hidróxido de sodio 0,1 N.

Blanco - Transferir 5 ml de agua y 10 ml de hidróxido de sodio 0,1 N a un matraz aforado de 50 ml.

Procedimiento - Tratar cada matraz de la siguiente manera. Agregar 25 ml de dimetilsulfóxido, tapar y mezclar suavemente por rotación, sin emulsionar. Enfriar en un baño de hielo en la oscuridad durante 5 minutos. [NOTA: realizar el ensayo en la oscuridad durante el máximo tiempo posible hasta que se hayan agregado todos los reactivos]. Agregar lentamente 2 ml de ácido clorhídrico, mezclar y dejar reposar durante 5 minutos. Agregar 2 ml de solución de nitrito de sodio 1 en 50, mezclar y dejar reposar durante 5 minutos. Agregar 1 ml de solución de ácido sulfámico 2 en 25, agitar y dejar reposar durante 5 minutos. [Precaución: se produce una presión considerable]. Agregar 2 ml de una solución 1 en 1.000 de diclorhidrato de N-(1-naftil)etilendiamina en propilenglicol diluido (7 en 10) y mezclar. Retirar los matraces del baño de hielo y de la oscuridad y dejar reposar en un baño de agua a una temperatura entre 22 y 25 °C durante 10 minutos. Agitar suavemente y ocasionalmente durante este periodo, aflojando el tapón para equilibrar la presión. Completar a volumen con agua y mezclar. Dentro de los 5 minutos posteriores determinar las absorbancias de la *Solución muestra* y la *Solución estándar* en celdas de 1 cm, a la longitud de onda de máxima absorción, aproximadamente 465 nm, con un espectrofotómetro, contra el *Blanco*. La absorbancia de la *Solución muestra* no debe ser mayor que la de la *Solución estándar* (0,05 %).

Pérdida por secado <680>

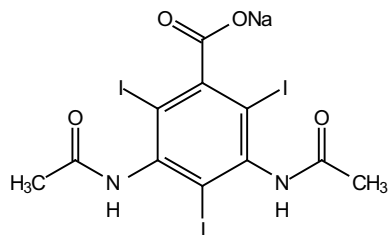
Secar a 105 °C durante 4 horas: no debe perder más de 1,0 % de su peso.

VALORACIÓN

Pesar exactamente alrededor de 400 mg de Diatrizoato de Meglumina, transferir a un erlenmeyer de 125 ml con tapón de vidrio, agregar 30 ml de hidróxido de sodio 1,25 N y 500 mg de polvo de cinc. Conectar el erlenmeyer a un refrigerante y calentar la mezcla a reflujo durante 1 hora. Enfriar el erlenmeyer a temperatura ambiente, lavar el refrigerante con 20 ml de agua, desconectar el erlenmeyer del refrigerante y filtrar la mezcla. En-

juagar el erlenmeyer y el filtro, agregando los lavados al filtrado. Agregar 5 ml de ácido acético glacial y 1 ml de tetrabromofenoltaleinato de etilo (SR) y titular con nitrato de plata 0,05 N (SV) hasta que el precipitado amarillo cambie a color verde. Realizar una determinación con un blanco y hacer las correcciones necesarias (ver 780. *Volumetría*). Cada ml de nitrato de plata 0,05 N equivale a 13,49 mg de $C_{11}H_9I_3N_2O_4 \cdot C_7H_{17}NO_5$.

DIATRIZOATO DE SODIO



$C_{11}H_8I_3N_2NaO_4$
737-31-5

PM: 635,9

Sinonimia - Amidotrizoato de Sodio.

Definición - Diatrizoato de Sodio es la Sal monosódica del ácido 3,5-bis(acetilamino)-2,4,6-triidobenzoico. Debe contener no menos de 98,0 por ciento y no más de 102,0 por ciento de $C_{11}H_8I_3N_2NaO_4$, calculado sobre la sustancia anhidra y debe cumplir con las siguientes especificaciones.

Caracteres generales - Polvo blanco, inodoro. Soluble en agua; poco soluble en alcohol; prácticamente insoluble en acetona y éter.

Sustancias de referencia - Ácido Diatrizoico SR-FA. Impureza A de Ácido Diatrizoico SR-FA: Ácido 3-acetamido-5-amino-2,4,6-triidobenzoico.

CONSERVACIÓN

En envases bien cerrados.

ENSAYOS

Identificación

A - Aplicar la siguiente técnica cromatográfica.

Fase estacionaria, Fase móvil, Diluyente, Solución de estándar y Procedimiento - Proceder según se indica en *Identificación A* para *Diatrizoato de Meglumina*.

Solución muestra - Disolver una cantidad de Diatrizoato de Sodio en *Diluyente* para obtener una solución de aproximadamente 1 mg por ml.

B - Proceder según se indica en *Identificación B* para *Diatrizoato de Meglumina*.

C - Debe responder al ensayo de la llama para *Sodio* <410>.

Determinación de agua <120>

Titulación volumétrica directa. No más de 10,0 %.

Aminas aromáticas libres

Solución estándar y Blanco - Proceder según se indica en *Aminas aromáticas libres* para *Diatrizoato de Meglumina*.

Solución muestra - Pesar exactamente alrededor de 1,0 g de Diatrizoato de Sodio, transferir a un matraz aforado de 50 ml y agregar 5 ml de agua y 10 ml de hidróxido de sodio 0,1 N.

Procedimiento - Proceder según se indica en *Procedimiento para Aminas aromáticas libres* en *Diatrizoato de meglumina*.

Iodo y ioduro

Solución muestra - Transferir 2,0 g de Diatrizoato de Sodio a un tubo de centrifuga de 50 ml con tapón, diluir con agua a 24 ml y agitar para disolver.

Procedimiento - Proceder según se indica en *Procedimiento en para Iodo y ioduro* en *Diatrizoato de Meglumina*.

Límite de metales pesados <590>

No más de 0,002 %.

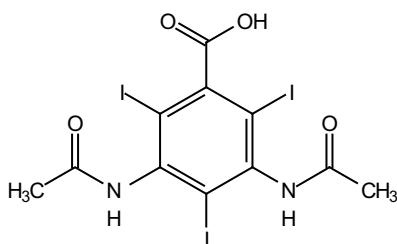
Solución estándar y Procedimiento - Proceder según se indica en *Límites de metales pesados* en *Diatrizoato de Meglumina*.

Solución muestra - Disolver 1,0 g de Diatrizoato de Sodio en 20 ml de agua y 5 ml de hidróxido de sodio 1 N, transferir la solución a un tubo de Nessler de 50 ml, diluir a 40 ml con agua y mezclar.

VALORACIÓN

Pesar exactamente alrededor de 300 mg de Diatrizoato de Sodio y proceder según se indica para *Diatrizoato de Meglumina* comenzando donde dice "*transferir a un erlenmeyer de 125 ml...*". Cada ml de nitrato de plata 0,05 N equivale a 10,60 mg de $C_{11}H_8I_3N_2NaO_4$.

DIATRIZOICO, ÁCIDO



$C_{11}H_9I_3N_2O_4$ PM: 613,9
117-96-5

Dihidrato PM: 650,0
50978-11-5

Sinonimia - Ácido Amidotrizoico.

Definición - Ácido Diatrizoico es el Ácido 3,5-bis(acetilamino)-2,4,6-triiodobenzoico. Puede ser anhídrido o contener dos moléculas de agua de hidratación. Debe contener no menos de 98,0 por ciento y no más de 102,0 por ciento de $C_{11}H_9I_3N_2O_4$, calculado sobre la sustancia anhídrido y debe cumplir con las siguientes especificaciones.

Caracteres generales - Polvo blanco, inodoro. Soluble en dimetilformamida y en soluciones de hidróxidos alcalinos; muy poco soluble en agua y en alcohol.

Sustancias de referencia - Ácido Diatrizoico SR-FA. Impureza A de Ácido Diatrizoico SR-FA: Ácido 3-acetamido-5-amino-2,4,6-triiodobenzoico.

CONSERVACIÓN

En envases bien cerrados.

ENSAYOS

Identificación

A - Aplicar la siguiente técnica cromatográfica.

Fase estacionaria, Fase móvil, Diluyente, Solución de estándar y Procedimiento - Proceder según se indica en *Identificación A* para *Diatrizoato de Meglumina*.

Solución muestra - Disolver una cantidad de Ácido Diatrizoico en *Diluyente* para obtener una solución de aproximadamente 1 mg por ml.

B - Proceder según se indica en *Identificación B* para *Diatrizoato de Meglumina*.

Determinación de agua <120>

Titulación volumétrica directa. No más de 1,0 % para la sustancia anhídrido y entre 4,5 y 7,0 % para la sustancia dihidratada.

Aminas aromáticas libres

Solución estándar y Blanco - Proceder según se indica en *Aminas aromáticas libres* para *Diatrizoato de Meglumina*.

Solución muestra - Pesar exactamente alrededor de 1,0 g de Ácido Diatrizoico, transferir a un matraz aforado de 50 ml y agregar 12,5 ml de agua y 2,5 ml de hidróxido de sodio 0,1 N.

Procedimiento - Proceder según se indica en *Procedimiento para Aminas aromáticas libres* en *Diatrizoato de meglumina*.

Iodo y yoduro

Solución muestra - Suspender 10,0 g de Ácido Diatrizoico en 10 ml de agua y agregar en pequeñas porciones, agitando, 1,5 ml de una solución de hidróxido de sodio (2 en 5). Cuando la disolución sea completa, ajustar a pH entre 7,0 y 7,5 con una solución de hidróxido de sodio (1 en 125) o ácido clorhídrico y diluir a 20 ml con agua.

Procedimiento - Proceder según se indica en *Procedimiento* en para *Iodo y yoduro* en *Diatrizoato de Meglumina*.

Límite de metales pesados <590>

No más de 0,002 %.

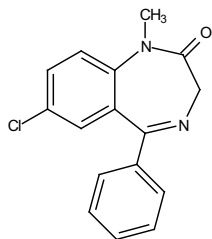
Solución estándar y Procedimiento - Proceder según se indica en *Límites de metales pesados* en *Diatrizoato de Meglumina*.

Solución muestra - Transferir 2,0 ml de una solución preparada según se indica en *Solución muestra* en *Iodo y yoduro* a un tubo de Nessler de 50 ml, agregar 5 ml de hidróxido de sodio 1 N, diluir a 40 ml con agua y mezclar.

VALORACIÓN

Pesar exactamente alrededor de 300 mg de Ácido Diatrizoico y proceder según se indica para *Diatrizoato de Meglumina* comenzando donde dice "transferir a un erlenmeyer de 125 ml...". Cada ml de nitrato de plata 0,05 N equivale a 10,23 mg de $C_{11}H_9I_3N_2O_4$.

DIAZEPAM



$C_{16}H_{13}ClN_2O$ PM: 284,7 439-14-5

Definición - Diazepam es 7-Cloro-1,3-dihidro-1-metil-5-fenil-2H-1,4-benzodiazepin-2-ona. Debe contener no menos de 99,0 por ciento y no más de 101,0 por ciento de $C_{16}H_{13}ClN_2O$, calculado sobre la sustancia seca y debe cumplir con las siguientes especificaciones.

Caracteres generales - Polvo cristalino casi blanco o amarillo, prácticamente inodoro. Fácilmente soluble en cloroformo; soluble en alcohol; prácticamente insoluble en agua.

Sustancia de referencia - Diazepam SR-FA.

CONSERVACIÓN

En envases inactivos de cierre perfecto.

ENSAYOS

Identificación

A - Absorción infrarroja <460>. *En fase sólida.*

B - Aplicar la siguiente técnica cromatográfica.

Fase estacionaria - Emplear una placa para cromatografía en capa delgada (ver 100. *Cromatografía*) recubierta con gel de sílice para cromatografía con indicador de fluorescencia, de 0,25 mm de espesor.

Fase móvil - Acetato de etilo y *n*-heptano (1:1).

Solución estándar - Preparar una solución de Diazepam SR-FA en acetona con una concentración de aproximadamente 5 mg por ml.

Solución muestra - Preparar una solución de Diazepam en acetona con una concentración de aproximadamente 5 mg por ml.

Procedimiento - Aplicar por separado sobre la placa 10 μ l de la *Solución muestra* y 10 μ l de la *Solución estándar*. Dejar secar las aplicaciones y desarrollar los cromatogramas, en una cámara no saturada, hasta que el frente del solvente haya recorrido aproximadamente tres cuartas partes de la longitud de la placa. Retirar la placa de la cámara, marcar el frente del solvente y dejar evaporar el solvente. Examinar la placa bajo luz ultravioleta a 254 nm: el valor de R_f de la mancha principal en el

cromatograma obtenido a partir de la *Solución muestra* se debe corresponder con el obtenido con la *Solución estándar*.

Determinación del punto de fusión <260>

Método I. Entre 131 y 135 °C.

Determinación del residuo de ignición <270>

No más de 0,1 %.

Sustancias relacionadas y productos de descomposición

Fase estacionaria - Proceder según se indica en *Ensayo B* en *Identificación*.

Fase móvil - Acetato de etilo y hexano (1:1).

Solución muestra - Disolver 1 g de Diazepam en acetona y diluir a 10 ml con el mismo solvente.

Solución estándar - Diluir 1 ml de la *Solución muestra* a 100 ml con acetona. Diluir 1 ml de esta solución a 10 ml con el mismo solvente.

Procedimiento - Aplicar por separado sobre la placa 5 μ l de la *Solución muestra* y 5 μ l de la *Solución estándar*. Dejar secar las aplicaciones y desarrollar los cromatogramas hasta que el frente del solvente haya recorrido aproximadamente tres cuartas partes de la longitud de la placa. Retirar la placa de la cámara, marcar el frente del solvente y dejar secar al aire. Examinar la placa bajo luz ultravioleta a 254 nm: a excepción de la mancha principal, ninguna mancha en el cromatograma obtenido a partir de la *Solución muestra* debe ser más intensa que la mancha obtenida con la *Solución estándar* (0,1 %).

Límite de metales pesados <590>

Método II. No más de 0,002 %.

Pérdida por secado <680>

Secar al vacío sobre pentóxido de fósforo a 60 °C durante 4 horas: no debe perder más de 0,5 % de su peso.

Impurezas orgánicas volátiles <520>

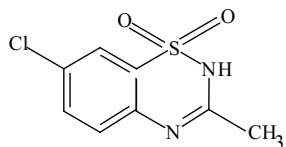
Método III.

Solvente: dimetilsulfóxido.

VALORACIÓN

Pesar exactamente alrededor de 500 mg de Diazepam y disolver en 50 ml de anhídrido acético. Titular con ácido perclórico 0,1 N (SV) empleando 0,3 ml de azul nilo (SR) como indicador hasta punto final verde-amarillento. Realizar una determinación con un blanco y hacer las correcciones necesarias (ver 780. *Volumetría*). Cada ml de ácido perclórico 0,1 N equivale a 28,47 mg de $C_{16}H_{13}ClN_2O$.

DIAZÓXIDO



$C_8H_7ClN_2O_2S$ PM: 230,7 364-98-7

Definición - Diazóxido es 7-Cloro-3-metil-2H-1,2,4-benzotriazinina, 1,1-dióxido. Debe contener no menos de 98,0 por ciento y no más de 101,0 por ciento de $C_8H_7ClN_2O_2S$, calculado sobre la sustancia seca y debe cumplir con las siguientes especificaciones.

Caracteres generales - Polvo fino o cristalino, blanco o casi blanco. Muy soluble en soluciones diluidas de hidróxidos alcalinos; fácilmente soluble en dimetilformamida; poco soluble en alcohol; prácticamente insoluble en agua.

Sustancia de referencia - Diazóxido SR-FA.

CONSERVACIÓN

En envases bien cerrados. Almacenar a 25 °C

ENSAYOS

Identificación

A - Absorción infrarroja <460>. *En suspensión*.

B - Absorción ultravioleta <470>. Disolver 50 mg de Diazóxido en 5 ml de hidróxido de sodio 1 N y diluir a 50,0 ml con agua. Transferir 1,0 ml de esta solución a un matraz aforado de 100 ml y completar a volumen con hidróxido de sodio 0,1 N. Examinar entre 230 y 350 nm: esta solución debe presentar un máximo a 280 nm y un hombro a 304 nm. El coeficiente de extinción específica $E(1\%, 1\text{cm})$ a 280 nm, debe estar comprendido entre 570 y 610.

C - Examinar bajo luz ultravioleta a 254 nm los cromatogramas obtenidos en *Pureza cromatográfica*. La mancha principal en el cromatograma obtenido a partir de la *Solución muestra B* se debe corresponder en valor de R_f y tamaño con la mancha principal obtenida con las *Solución estándar B*.

Acidez o alcalinidad

A 500 mg de Diazóxido agregar 30 ml de agua libre de dióxido de carbono, agitar durante 2 minutos y filtrar. A 10 ml del filtrado agregar 0,2 ml de hidróxido de sodio 0,01 N y 0,15 ml de rojo de metilo (SR1); la solución debe desarrollar color amarillo y no deben requerirse más de 0,4 ml de

ácido clorhídrico 0,01 N para que el color del indicador cambie a rojo.

Determinación del residuo de ignición <270>

No más de 0,1 %.

Pérdida por secado <680>

Secar a 105 °C durante 4 horas: no debe perder más de 0,5 % de su peso.

Pureza cromatográfica

Fase estacionaria - Emplear una placa para cromatografía en capa delgada (ver 100. *Cromatografía*) recubierta con gel de sílice para cromatografía con indicador de fluorescencia, de 0,25 mm de espesor.

Fase móvil - Cloroformo, metanol y amoníaco concentrado (68:25:7).

Diluyente - Metanol e hidróxido de sodio 1 N (9:1).

Solución muestra A - Disolver 100 mg de Diazóxido en una mezcla de 0,5 ml de hidróxido de sodio 1 N y 1 ml de metanol y diluir a 5,0 ml con metanol.

Solución muestra B - Diluir 1,0 ml de la *Solución muestra A* a 5 ml con *Diluyente*.

Solución estándar A - Diluir 0,5 ml de *Solución muestra A* a 100 ml con *Diluyente*.

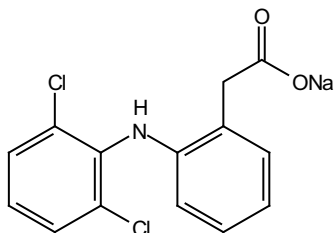
Solución estándar B - Disolver 20 mg de Diazóxido SR-FA en una mezcla de 0,5 ml de hidróxido de sodio 1 N y 1 ml de metanol y diluir a 5,0 ml con metanol.

Procedimiento - Aplicar por separado sobre la placa 5 μl de las *Soluciones estándar A* y *B* y 5 μl de las *Soluciones muestra A* y *B*. Dejar secar las aplicaciones y desarrollar los cromatogramas hasta que el frente del solvente haya recorrido aproximadamente tres cuartas partes de la longitud de la placa. Retirar la placa de la cámara, marcar el frente del solvente y dejar secar. Examinar la placa bajo luz ultravioleta, a 254 nm: a excepción de la mancha principal en el cromatograma obtenido a partir de la *Solución muestra A* ninguna mancha debe ser más intensa que la obtenida con la *Solución estándar A* (0,5 %).

VALORACIÓN

Pesar exactamente alrededor de 200 mg de Diazóxido y disolver, calentando levemente, en 50 ml de una mezcla de dimetilformamida y agua (2:1). Titular con hidróxido de sodio 0,1 N (SV), determinando el punto final potenciométricamente. Realizar una determinación con un blanco y hacer las correcciones necesarias (ver 780. *Volumetría*). Cada ml de hidróxido de sodio 0,1 N equivale a 23,07 mg de $C_8H_7ClN_2O_2S$.

DICLOFENACO SÓDICO



$C_{14}H_{10}Cl_2NNaO_2$ PM: 318,1 15307-79-6

Sinonimia - Diclofenac Sódico.

Definición - Diclofenaco Sódico es Acetato sódico de *o*-(2,6-dicloroanilino)fenil. Debe contener no menos de 99,0 por ciento y no más de 101,0 por ciento de $C_{14}H_{10}Cl_2NNaO_2$, calculado sobre la sustancia seca y debe cumplir con las siguientes especificaciones.

Caracteres generales - Polvo cristalino blanco o ligeramente amarillento; moderadamente higroscópico. Funde aproximadamente a 280 °C con descomposición. Fácilmente soluble en metanol; soluble en alcohol; moderadamente soluble en agua; prácticamente insoluble en cloroformo y éter.

Sustancias de referencia - Diclofenaco Sódico SR-FA. Impureza A de Diclofenaco SR-FA: *N*-(2,6-diclorofenil)indolin-2-ona.

CONSERVACIÓN

En envases inactivos de cierre perfecto.

ENSAYOS

Identificación

A - Absorción infrarroja <460>. *En fase sólida*.

B - Examinar los cromatogramas obtenidos en *Pureza cromatográfica*. El tiempo de retención del pico principal en el cromatograma obtenido a partir de la *Solución muestra* se debe corresponder con el obtenido con la *Solución de resolución*.

C - El residuo obtenido por ignición debe responder al ensayo a la llama para *Sodio* <410>.

Color de la solución

Una solución en metanol 1 en 20 es incolora o de color amarillo pálido. La absorbancia de esta solución, determinada en una celda de 1 cm a 440 nm, con un espectrofotómetro apropiado, empleando metanol como blanco: no debe ser mayor de 0,050.

Transparencia de la solución

La solución preparada según se indica en *Color de la solución* no debe ser menos transparente que un volumen igual de metanol contenido en un recipiente similar y examinado de la misma manera.

Determinación del pH <250>

Entre 7,0 y 8,5, determinado sobre una solución al 1 %.

Pérdida por secado <680>

Secar entre 105 y 110 °C durante 3 horas: no debe perder más de 0,5 % de su peso.

Límite de metales pesados <590>

Método II. Para preparar la *Solución muestra* emplear un vaso de precipitados de vidrio al borosilicato de 100 ml o un crisol de cuarzo. Si el residuo no fuera completamente blanco después de la ignición entre 500 y 600 °C, agregar suficiente peróxido de hidrógeno para disolver, calentar suavemente hasta secar y someter a ignición durante 1 hora. Repetir el procedimiento hasta que el residuo sea completamente blanco. Proceder según se indica en *Solución muestra*, comenzando donde dice "*Enfriar, agregar 4 ml de ácido clorhídrico 6 N...*" (0,001 %).

Pureza cromatográfica

Sistema cromatográfico - Emplear un equipo para cromatografía de líquidos con un detector ultravioleta ajustado a 254 nm y una columna de 25 cm × 4,6 mm con fase estacionaria constituida por octilsilano químicamente unido a partículas porosas de sílice de 3 a 10 μm de diámetro. El caudal debe ser aproximadamente 1,0 ml por minuto.

Solución reguladora de fosfato pH 2,5 - Transferir 1,38 g de fosfato monobásico de sodio a un matraz aforado de 1 litro y disolver en aproximadamente 800 ml de agua. Ajustar a pH 2,5 con ácido fosfórico, completar a volumen con agua y mezclar.

Fase móvil - Metanol y *Solución reguladora de fosfato de pH 2,5* (70:30). Filtrar y desgasificar. Hacer los ajustes necesarios (ver *Aptitud del sistema* en 100. *Cromatografía*). [NOTA: el aumento de la proporción de la solución reguladora incrementa la resolución].

Diluyente - Metanol y agua (70:30).

Solución estándar - Preparar una solución de Impureza A de Diclofenaco SR-FA en metanol de aproximadamente 0,75 mg por ml. Diluir un volumen exactamente medido de esta solución con *Diluyente* para obtener una solución de aproximadamente 1,5 μg por ml.

Solución de resolución - Preparar una solución en *Diluyente*, que contenga aproximadamente 20 µg de ftalato de dietilo por ml, 7,5 µg de Impureza A de Diclofenaco SR-FA por ml y 0,75 mg de Diclofenaco Sódico SR-FA por ml.

Solución muestra - Pesar exactamente alrededor de 75 mg de Diclofenaco Sódico, transferir a un matraz aforado de 100 ml, disolver, completar a volumen con *Diluyente* y mezclar.

Aptitud del sistema (ver 100. *Cromatografía*) - Cromatografiar la *Solución de resolución* y registrar las respuestas de los picos según se indica en *Procedimiento*: los tiempos de retención relativos deben ser aproximadamente 0,5 para el ftalato de dietilo, 0,6 para la impureza A de diclofenaco y 1,0 para el diclofenaco; la resolución *R* entre los picos de ftalato de dietilo e impureza A de diclofenaco no debe ser menor de 2,2 y entre los picos de impureza A de diclofenaco y diclofenaco no debe ser menor de 6,5. Cromatografiar la *Solución estándar* y registrar las respuestas de los picos según se indica en *Procedimiento*: la desviación estándar relativa para inyecciones repetidas no debe ser mayor de 5 %.

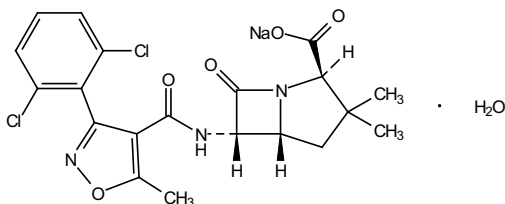
Procedimiento - Inyectar por separado en el cromatógrafo volúmenes iguales (aproximadamente 10 µl) de la *Solución estándar* y la *Solución muestra*, registrar los cromatogramas y medir las respuestas de los picos durante 2,5 veces el tiempo de retención del diclofenaco. Calcular el porcentaje de impureza A de diclofenaco en la porción de Diclofenaco Sódico en ensayo, relacionando las respuestas de los picos de impureza A de diclofenaco obtenidos a partir de la *Solución muestra* y la *Solución estándar*. No debe contener más de 0,2 %.

Calcular el porcentaje de cada impureza individual en la porción de Diclofenaco Sódico en ensayo, relacionando las respuestas de los picos de cada impureza obtenidos con la *Solución muestra* y la respuesta del pico principal obtenido con la *Solución estándar*. No debe contener más de 0,2 % de cualquier impureza individual y la suma de todas las impurezas no debe ser mayor de 0,5 %.

VALORACIÓN

Pesar exactamente alrededor de 450 mg de Diclofenaco Sódico, disolver en 25 ml de ácido acético glacial. Titular con ácido perclórico 0,1 N (SV) determinando el punto final potenciométricamente. Realizar una determinación con un blanco y hacer las correcciones necesarias (ver 780. *Volumetría*). Cada ml de ácido perclórico 0,1 N equivale a 31,81 mg de $C_{14}H_{10}Cl_2NNaO_2$.

DICLOXACILINA SÓDICA



$C_{19}H_{16}Cl_2N_3NaO_5S \cdot H_2O$

PM: 510,3 13412-64-1

Anhidro PM: 492,3 343-55-5

Definición - Dicloxacilina sódica es la Sal sódica del ácido [2*S*-(2 α ,5 α ,6 β)]-6-[[[3-(2,6-diclorofenil)-5-metil-4-isoxazolil]carbonil]amino] - 3,3-dimetil-7-oxo-4-tia-1-azabicyclo[3.2.0]heptano-2-carboxílico. Debe contener no menos de 95,0 por ciento y no más de 101,0 por ciento de $C_{19}H_{16}Cl_2N_3NaO_5S$, calculado sobre la sustancia anhidra y debe cumplir con las siguientes especificaciones.

Caracteres generales - Polvo cristalino blanco o casi blanco. Higroscópico. Fácilmente soluble en agua; soluble en alcohol y metanol.

Sustancia de referencia - Dicloxacilina Sódica SR-FA. Flucloxacilina Sódica SR-FA

CONSERVACIÓN

En envases de cierre perfecto.

ENSAYOS

Identificación

A - Absorción infrarroja <460>. *En fase sólida.*

B - Someter a ignición aproximadamente 100 mg de Dicloxacilina Sódica: una solución 1 en 20 del residuo en ácido acético debe responder a los ensayos para *Sodio* <410>.

Cristalinidad

Colocar partículas de Dicloxacilina Sódica en aceite mineral, sobre un portaobjetos de vidrio. Examinar la mezcla empleando un microscopio óptico con luz polarizada: las partículas deben presentar birrefringencia y posiciones de extinción cuando se gira la platina del microscopio.

Determinación de la rotación óptica <170>

Rotación específica: Entre 128° y 143°, respecto a la sustancia anhidra.

Solución muestra: 10 mg por ml.

Determinación del pH <250>

Entre 4,5 y 7,5; determinado sobre una solución de aproximadamente 10 mg por ml.

Determinación de agua <120>

Titulación volumétrica directa. Entre 3,0 y 5,0 %.

Transparencia de la solución

Disolver 2,5 g de Dicloxacilina Sódica en 25 ml de agua libre de dióxido de carbono: la solución debe ser transparente y su absorbancia, determinada a 430 nm, no debe ser mayor de 0,04.

Sustancias relacionadas

Sistema cromatográfico, Diluyente, Fase móvil y Preparación muestra B - Proceder según se indica en *Valoración*.

Solución muestra - Emplear la *Preparación muestra A*.

Solución estándar - Transferir 5 ml de la *Preparación muestra B* a un matraz aforado de 50 ml y completar a volumen con *Fase móvil*.

Aptitud del sistema (ver 100. *Cromatografía*) - Cromatografiar la *Solución estándar* y registrar las respuestas de los picos según se indica en *Procedimiento*: ajustar los parámetros operativos de modo tal que el pico principal obtenido a partir de la *Solución estándar* sea aproximadamente el 50 % de la escala completa del registrador.

Procedimiento - Inyectar por separado en el cromatógrafo volúmenes iguales (aproximadamente 20 μ l) de la *Solución estándar* y la *Solución muestra*, registrar los cromatogramas durante cinco veces el tiempo de retención del pico principal de la *Solución muestra* y medir las respuestas de todos los picos: a excepción del pico principal en el cromatograma obtenido a partir de la *Solución muestra*, la respuesta de ningún pico debe ser mayor que la del pico principal obtenido con la *Solución estándar* (1 %); a excepción del pico principal en el cromatograma obtenido a partir de la *Solución muestra*, la suma de todos los picos no debe ser mayor que cinco veces el pico principal obtenido con la *Solución estándar* (5 %). Descartar cualquier pico con una respuesta menor de 0,05 veces la respuesta del pico principal obtenido con la *Solución estándar*.

Límite de dimetilanilina <570>

Debe cumplir con los requisitos del ensayo.

Ensayos de esterilidad <370>

Cuando Dicloxacilina Sódica esté destinada a la preparación de formas farmacéuticas inyectables, debe cumplir con los requisitos del ensayo.

Ensayo de piretógenos <340>

Cuando Dicloxacilina Sódica esté destinada a la preparación de formas farmacéuticas inyectables, debe cumplir con los requisitos del ensayo. Inyectar a cada conejo 1 ml de una solución de aproximadamente 20 mg de Dicloxacilina Sódica por ml en *Agua para inyectables*, por kilogramo de peso corporal.

VALORACION

Sistema cromatográfico - Emplear un equipo para cromatografía de líquidos con un detector ultravioleta ajustado a 225 nm y una columna de 25 cm × 4 mm con fase estacionaria constituida por octadecilsilano químicamente unido a partículas porosas de sílice de 5 µm de diámetro. El caudal debe ser aproximadamente 1 ml por minuto.

Diluyente - Disolver 2,7 g de fosfato monobásico de potasio en agua, diluir a 1 litro con el mismo solvente y ajustar a pH 5,0 con una solución de hidróxido de sodio al 8,5 %.

Fase móvil - *Diluyente* y acetonitrilo (75:25). Filtrar y desgasificar. Hacer los ajustes necesarios (ver *Aptitud del sistema* en 100. *Cromatografía*).

Preparación estándar A - Pesar exactamente alrededor de 50 mg de Dicloxacilina Sódica SR-FA, transferir a un matraz aforado de 50 ml, disolver en *Fase móvil* y completar a volumen con *Fase móvil*. Transferir 5 ml de esta solución a un matraz aforado de 50 ml y completar a volumen con *Fase móvil*.

Preparación estándar B - Pesar exactamente alrededor de 5 mg de Dicloxacilina Sódica SR-FA y 5 mg de Flucloxacilina Sódica SR-FA, transferir a un matraz aforado de 50 ml, disolver en *Fase móvil*, completar a volumen con el mismo solvente y mezclar.

Preparación muestra A - Pesar exactamente alrededor de 50 mg de Dicloxacilina Sódica, transferir a un matraz aforado de 50 ml, disolver con *Fase Móvil*, completar a volumen con el mismo solvente y mezclar.

Preparación muestra B - Transferir 5 ml de la *Preparación muestra A* a un matraz aforado de 50 ml y completar a volumen con *Fase móvil*.

Aptitud del sistema (ver 100. *Cromatografía*) - Cromatografiar la *Preparación estándar B* y registrar las respuestas de los picos según se indica en *Procedimiento*: la resolución *R* entre los picos de flucloxacilina y dicloxacilina no debe ser menor de 2,5. Cromatografiar la *Preparación estándar A* y registrar las respuestas de los picos según se indica en *Procedimiento*: la desviación estándar relativa para inyecciones repetidas no debe ser mayor de 1,0 %.

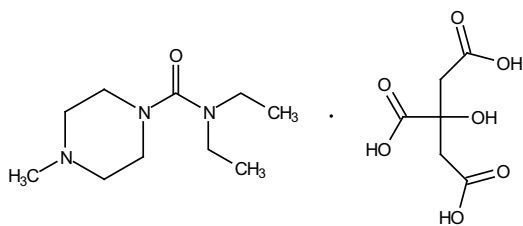
Procedimiento - Inyectar por separado en el cromatógrafo volúmenes iguales (aproximadamente

20 µl) de la *Preparación estándar A* y la *Preparación muestra B*, registrar los cromatogramas y medir las respuestas de los picos principales: el tiempo de retención para el pico de dicloxacilina debe ser aproximadamente 10 minutos. Calcular la cantidad de $C_{19}H_{16}Cl_2N_3NaO_5S$ en la porción Dicloxacilina Sódica en ensayo.

ROTULADO

Cuando la Dicloxacilina Sódica esté destinada a la preparación de formas farmacéuticas inyectables, indicar en el rótulo que es estéril y apirógena.

DIETILCARBAMAZINA, CITRATO DE



$C_{10}H_{21}N_3O \cdot C_6H_8O_7$ PM: 391,4 1642-54-2

Definición - Citrato de Dietilcarbamazina es Citrato de *N,N*-dietil-4-metil-1-piperazinacarboxamida. Debe contener no menos de 98,0 por ciento y no más de 100,5 por ciento de $C_{10}H_{21}N_3O \cdot C_6H_8O_7$, calculado sobre la sustancia anhidra y debe cumplir con las siguientes especificaciones.

Caracteres generales - Polvo cristalino blanco. Ligeramente higroscópico. Funde aproximadamente a 136 °C, con descomposición. Muy soluble en agua; moderadamente soluble en alcohol; prácticamente insoluble en acetona, cloroformo y éter.

Sustancia de referencia - Citrato de Dietilcarbamazina SR-FA.

CONSERVACIÓN

En envases de cierre perfecto.

ENSAYOS

Identificación

A - Debe cumplir con los requisitos según se indica en 490. *Identificación de bases orgánicas nitrogenadas*.

B - Una solución de Citrato de Dietilcarbamazina debe responder al ensayo para *Citrato* <410>.

Determinación de agua <120>

Titulación volumétrica directa. No más de 0,5 %.

Determinación de residuo de ignición <270>

No más de 0,1 %.

Límite de metales pesados <590>

Disolver 1,0 g de Citrato de Dietilcarbamazina en 20 ml de agua. Agregar 1 ml de ácido clorhídrico 0,1 N, diluir con agua a 25 ml y mezclar: no más de 0,002 %.

Impurezas comunes <510>

Solución muestra y Solución estándar: emplear metanol como solvente.

Fase móvil: metanol e hidróxido de amonio (100:1,5).

Revelador: 16.

Pureza cromatográfica

Sistema cromatográfico, Fase móvil, Solución reguladora de fosfato y Aptitud del sistema - Proceder según se indica en *Valoración*.

Solución estándar - Preparar una solución de Citrato de Dietilcarbamazina SR-FA en *Solución reguladora de fosfato* de aproximadamente 0,003 mg por ml.

Solución muestra - Pesar exactamente alrededor de 300 mg de Citrato de Dietilcarbamazina, transferir a un matraz aforado de 100 ml, agregar 100 ml de *Solución reguladora de fosfato* y mezclar. Filtrar o centrifugar y emplear el filtrado o el sobrenadante, respectivamente.

Procedimiento - Inyectar por separado en el cromatógrafo volúmenes iguales (aproximadamente 20 μ l) de la *Solución estándar* y la *Solución muestra*, registrar los cromatogramas y medir las respuestas de todos los picos. Calcular el porcentaje de cada impureza en la porción de Citrato de Dietilcarbamazina en ensayo, relacionando las respuestas de los picos de cada impureza en el cromatograma obtenido a partir de la *Solución muestra* y la respuesta del pico principal en el cromatograma obtenido a partir de la *Solución estándar*. No debe contener más de 0,1 % de cualquier impureza individual.

VALORACIÓN

Sistema cromatográfico - Emplear un equipo para cromatografía de líquidos con un detector ultravioleta ajustado a 220 nm y una columna de 15 cm \times 3,9 mm con fase estacionaria constituida por octadecilsilano químicamente unido a partículas porosas de sílice de 5 μ m de diámetro. El caudal debe ser aproximadamente 0,8 ml por minuto.

Fase móvil - Disolver 10 g de fosfato monobásico de potasio en 1 litro de agua. Filtrar y desgasificar una mezcla de 900 ml de esta solución y 100 ml de metanol. Hacer los ajustes necesarios (ver *Aptitud del sistema* en 100. *Cromatografía*).

Solución reguladora de fosfato - Disolver 31,24 g de fosfato monobásico de potasio en 1 litro de agua.

Preparación estándar - Pesar exactamente alrededor de 5 mg de Citrato de Dietilcarbamazina SR-FA, transferir a un matraz aforado de 50 ml, disolver, completar a volumen con *Solución reguladora de fosfato* y mezclar.

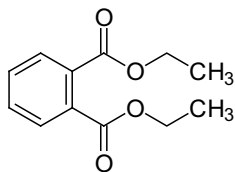
Preparación muestra - Pesar exactamente alrededor de 5 mg de Citrato de Dietilcarbamazina, transferir a un matraz aforado de 50 ml, disolver,

completar a volumen con *Solución reguladora de fosfato* y mezclar.

Aptitud del sistema (ver 100. *Cromatografía*) - Cromatografiar la *Preparación estándar* y registrar las respuestas de los picos según se indica en *Procedimiento*: la desviación estándar relativa para inyecciones repetidas no debe ser mayor de 2,0 %.

Procedimiento - Inyectar por separado en el cromatógrafo volúmenes iguales (aproximadamente 20 μ l) de la *Preparación estándar* y la *Preparación muestra*, registrar los cromatogramas y medir las respuestas de los picos principales. Calcular la cantidad de $C_{10}H_{21}N_3O \cdot C_6H_8O_7$ en la porción de Citrato de Dietilcarbamazina en ensayo.

DIETILO, FTALATO DE



$C_{12}H_{14}O_4$

PM: 222,2

84-66-2

Definición - Ftalato de Dietilo es el Éster dietílico de ácido 1,2-benzenodicarboxílico. Debe contener no menos de 99,0 por ciento y no más de 101,0 por ciento de $C_{12}H_{14}O_4$, calculado sobre la sustancia anhidra y debe cumplir con las siguientes especificaciones.

Caracteres generales - Líquido oleoso, incoloro. Miscible en alcohol, éter y otros solventes orgánicos. Insoluble en agua.

Sustancia de referencia - Ftalato de Dietilo SR-FA.

CONSERVACIÓN

En envases de cierre perfecto.

ENSAYOS

Precaución - Evitar el contacto.

Identificación

Absorción Infrarroja <460>. *En fase sólida.*

[NOTA: no secar].

Determinación de la densidad relativa <160>

Debe estar comprendida entre 1,118 y 1,122.

Determinación del índice de refracción <230>

Debe estar comprendido entre 1,500 y 1,505, determinado a 20 °C.

Acidez

A 50 ml de alcohol previamente neutralizado con fenolftaleína (SR), agregar 20 g de Ftalato de Dietilo y mezclar. Agregar unas gotas de fenolftaleína (SR) y titular con hidróxido de sodio 0,1 N: no se deben consumir más de 0,50 ml para su neutralización.

Determinación de agua <120>

Titulación volumétrica directa. No más de 0,2 %.

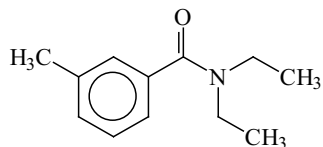
Determinación del residuo de ignición <270>

Pesar exactamente alrededor de 10 g de Ftalato de Dietilo, transferir a un recipiente apropiado y calentar hasta evaporación. Someter el residuo obtenido a ignición hasta peso constante: el peso obtenido no debe ser mayor de 0,02 %.

VALORACIÓN

Pesar exactamente alrededor de 1,5 g de Ftalato de Dietilo, transferir a un erlenmeyer y agregar 50 ml de hidróxido de potasio alcohólico 0,5 N (SV) y calentar a reflujo en un baño de agua durante 1 hora. Agregar 20 ml de agua y unas gotas de fenolftaleína (SR) y titular el exceso de hidróxido de potasio con ácido clorhídrico 0,5 N (SV). Realizar una determinación con un blanco y hacer las correcciones necesarias (ver *Titulaciones residuales* en 780. *Volumetría*). Cada ml de hidróxido de potasio 0,5 N equivale a 55,56 mg de $C_{12}H_{14}O_4$.

DIETILTOLUAMIDA



$C_{12}H_{17}NO$ PM: 191,3 134-62-3

Definición - Dietiltoluamida es *N,N*-Diethyl-3-metilbenzamida. Debe contener no menos de 95,0 por ciento y no más de 103,0 por ciento del isómero *meta* de $C_{12}H_{17}NO$, calculado sobre la sustancia anhidra y debe cumplir con las siguientes especificaciones.

Caracteres generales - Líquido incoloro, con olor levemente agradable. Hierve a 111 °C bajo una presión de 1 mm Hg. Miscible con alcohol, cloroforno, disulfuro de carbono, éter e isopropanol. Prácticamente insoluble en agua y glicerina.

Sustancia de referencia - Dietiltoluamida SR-FA.

CONSERVACIÓN

En envases de cierre perfecto.

ENSAYOS

Identificación

A - Absorción infrarroja <460>. *En solución*. Emplear la *Preparación muestra* y la *Preparación estándar* preparadas en *Valoración* y registrar los espectros entre 8 y 15 μm .

Determinación de la densidad relativa <160>
Entre 0,996 y 1,002.

Determinación del índice de refracción <230>
Entre 1,520 y 1,524.

Acidez

Disolver 10,0 g de Dietiltoluamida en 50 ml de alcohol neutralizado, titular con hidróxido de sodio 0,01 N (SV), empleando fenolftaleína (SR) como indicador: no deben consumirse más de 4,0 ml de hidróxido de sodio 0,01 N.

Determinación de agua <120>

Titulación volumétrica directa. No más de 0,5 %.

VALORACIÓN

Preparación estándar - Preparar una solución en disulfuro de carbono que contenga 20 mg de Dietiltoluamida SR-FA por ml.

Preparación muestra - Pesar exactamente alrededor 200 g de Dietiltoluamida, transferir a un

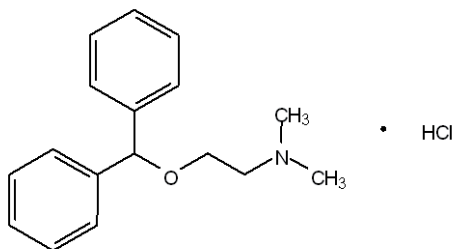
matraz aforado de 10 ml, completar a volumen con disulfuro de carbono y mezclar.

Procedimiento - Determinar las absorbancias de la *Preparación muestra* y la *Preparación estándar*, en celdas de 1 mm, empleando un espectrofotómetro infrarrojo, al máximo de absorción de aproximadamente 14,1 μm y al mínimo de absorción de aproximadamente 14,4 μm , empleando disulfuro de carbono como blanco. Calcular la cantidad en mg del isómero *meta* de $C_{12}H_{17}NO$ en la porción de Dietiltoluamida en ensayo por la fórmula siguiente:

$$10C(A_{M14,1} - A_{M14,4}) / (A_{E14,1} - A_{E14,4})$$

en la cual *C* es la concentración en mg por ml de Dietiltoluamida SR-FA en la *Preparación estándar*, y A_M y A_E son las absorbancias de la *Preparación muestra* y la *Preparación estándar* respectivamente a las longitudes de onda indicadas.

DIFENHIDRAMINA, CLORHIDRATO DE



$C_{17}H_{21}NO \cdot HCl$ PM: 291,8 147-24-0

Definición - Clorhidrato de Difenhidramina es Clorhidrato de 2-(difenilmetoxi)-*N,N*-dimetiletanamina. Debe contener no menos de 99,0 por ciento y no más de 101,0 por ciento de $C_{17}H_{21}NO \cdot HCl$, calculado sobre la sustancia seca y debe cumplir con las siguientes especificaciones.

Caracteres generales - Polvo cristalino blanco. Inodoro. Se oscurece lentamente por exposición a la luz. Fácilmente soluble en agua, alcohol y cloroformo; moderadamente soluble en acetona; muy poco soluble en éter.

Sustancia de referencia - Clorhidrato de Difenhidramina SR-FA.

CONSERVACIÓN

En envases inactínicos de cierre perfecto.

ENSAYOS

Identificación

A - Cumple con los requisitos de <490>. *Identificación de bases orgánicas nitrogenadas*.

B - Debe responder a los ensayos para *Cloruro* <410>.

Determinación del punto de fusión <260>

Entre 167 y 172 °C.

Determinación del residuo de ignición <270>

No más de 0,1 %.

Pérdida por secado <680>

Secar a 105 °C durante 3 horas: no debe perder más de 0,5 % de su peso.

Impurezas orgánicas volátiles <520>

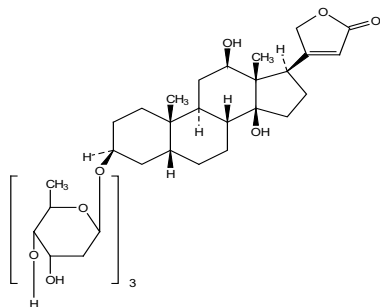
Método I.

VALORACIÓN

Pesar exactamente alrededor de 250 mg de Clorhidrato de Difenhidramina, disolver en 50 ml de alcohol, agregar 5 ml de ácido clorhídrico 0,01 N (SV) y mezclar. Titular con hidróxido de

sodio 0,1 N (SV), determinando el punto final potenciométricamente (ver 780. *Volumetría*). Leer el volumen agregado entre los dos puntos de inflexión. Cada ml de ácido perclórico 0,1 N equivale a 29,18 mg de $C_{17}H_{21}NO \cdot HCl$.

DIGOXINA



C₄₁H₆₄O₁₄

PM: 780,9

20830-75-5

Definición - Digoxina es (3 β ,5 β ,12 β)-3-[(*O*-2,6-Dideoxi- β -*D*-ribo-hexopiranosil-(1 \rightarrow 4)-*O*-2,6-dideoxi- β -*D*-ribo-hexopiranosil(1 \rightarrow 4))-2,6-dideoxi- β -*D*-ribo-hexopiranosil]oxi]-12,14-dihidroxicard-20(22)-enólido. Es un glucósido cardiotónico obtenido a partir de las hojas de *Digitalis lanata* Ehrhart (Scrophulariaceae). Debe contener no menos de 95,0 por ciento y no más de 101,0 por ciento de C₄₁H₆₄O₁₄, calculado sobre la sustancia seca y debe cumplir con las siguientes especificaciones.

Caracteres generales - Polvo cristalino o cristales blancos o transparentes. Inodoro. Fácilmente soluble en piridina; poco soluble en alcohol diluido y cloroformo; prácticamente insoluble en agua y éter.

Presenta polimorfismo.

Sustancias de referencia - Digoxina SR-FA.
Gitoxina SR-FA.

CONSERVACIÓN

En envases inactivos de cierre perfecto.

ENSAYOS

Precaución - Manipular con sumo cuidado dado que la Digoxina es sumamente venenosa.

Identificación

A - Absorción infrarroja <460>. En fase sólida.

B - Examinar los cromatogramas obtenidos en Valoración. El tiempo de retención del pico principal en el cromatograma obtenido a partir de la Preparación muestra se debe corresponder con el obtenido con la Preparación estándar.

C - Examinar bajo luz visible los cromatogramas obtenidos en Glucósidos relacionados: el valor de R_f de la mancha principal azul en el cromatograma obtenido a partir de la Solución muestra se debe ser corresponder con el obtenido con la Solución estándar.

Determinación del residuo de ignición <270>

No más de 0,5 %, determinado sobre 100 mg.

Glucósidos relacionados

Fase estacionaria - Emplear una placa para cromatografía en capa delgada de fase reversa (ver 100. Cromatografía), recubierta con gel de sílice octadecilsilanizado para cromatografía, de 0,25 mm de espesor.

Fase móvil - Metanol y agua (7:3).

Reactivo de cloramina T y ácido tricloroacético - Mezclar 10 ml de una solución recientemente preparada de cloramina T al 3 % y 40 ml de una solución de ácido tricloroacético (1 en 4) en alcohol absoluto.

Diluyente - Cloroformo y metanol (2:1).

Solución estándar - Disolver una cantidad exactamente pesada de Digoxina SR-FA en Diluyente para obtener una solución de aproximadamente 10 mg por ml.

Solución estándar de gitoxina - Disolver una cantidad exactamente pesada de Gitoxina SR-FA en Diluyente para obtener una solución de aproximadamente 0,30 mg por ml.

Solución muestra - Transferir 250,0 mg de Digoxina a un matraz aforado de 25 ml, disolver con Diluyente, completar a volumen con Diluyente y mezclar.

Procedimiento - Aplicar por separado sobre la placa 10 μ l de la Solución muestra, 10 μ l de la Solución estándar y 10 μ l de la Solución estándar de gitoxina. Dejar secar las aplicaciones y desarrollar los cromatogramas hasta que el frente del solvente haya recorrido aproximadamente tres cuartas partes de la longitud de la placa. Retirar la placa de la cámara, marcar el frente del solvente y dejar evaporar el solvente. Pulverizar sobre la placa con Reactivo de cloramina T y ácido tricloroacético recientemente preparado y calentar en estufa a 110 °C durante 10 minutos. Examinar la placa bajo luz ultravioleta a 366 nm: a excepción de la mancha principal, ninguna mancha en el cromatograma obtenido a partir de la Solución muestra debe ser más intensa que la mancha obtenida con la Solución estándar de gitoxina (no más de 3 % de cualquier glucósido relacionado, calculado como gitoxina).

Pérdida por secado <680>

Secar al vacío a 105 °C durante 1 hora: no debe perder más de 1,0 % de su peso.

VALORACIÓN

Sistema cromatográfico - Emplear un equipo para cromatografía de líquidos con un detector ultravioleta ajustado a 218 nm y una columna de 25 cm \times 4,2 mm con fase estacionaria constituida por octadecilsilano químicamente unido a partículas

porosas de sílice de 3 a 10 μm de diámetro y un guardacolumna de 1,5 cm \times 3,2 mm de igual fase estacionaria. El caudal debe ser aproximadamente 3,0 ml por minuto.

Fase móvil - Agua y acetonitrilo (37:13). Filtrar y desgasificar. Hacer los ajustes necesarios (ver *Aptitud del sistema* en 100. *Cromatografía*).

Preparación estándar - Disolver una cantidad exactamente pesada de Digoxina SR-FA en alcohol diluido y diluir cuantitativamente y en etapas con alcohol diluido para obtener una solución de aproximadamente 250 μg por ml. Emplear un baño de ultrasonido para favorecer la disolución.

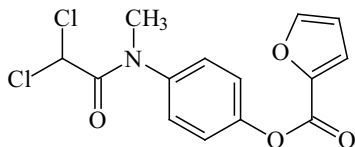
Preparación muestra - Pesar exactamente alrededor de 50 mg de Digoxina y transferir a un matraz aforado de 200 ml. Disolver por sonicación en aproximadamente 150 ml de alcohol diluido, completar a volumen con alcohol diluido y mezclar.

Solución de aptitud del sistema - Preparar una solución de Digoxina SR-FA y digoxigenina en alcohol diluido de aproximadamente 40 μg de cada una por ml.

Aptitud del sistema (ver 100. *Cromatografía*) - Cromatografiar la *Solución de aptitud del sistema* y registrar las respuestas de los picos según se indica en *Procedimiento*: la eficiencia de la columna determinada a partir del pico de digoxina no debe ser menor de 1.200 platos teóricos; el factor de asimetría para el pico de digoxina no debe ser mayor de 2,0; la resolución *R* entre los picos de digoxina y digoxigenina no debe ser menor de 4,0; la desviación estándar relativa para inyecciones repetidas no debe ser mayor de 2,0 %.

Procedimiento - Inyectar por separado en el cromatógrafo volúmenes iguales (aproximadamente 10 μl) de la *Preparación estándar* y la *Preparación muestra*, registrar los cromatogramas y medir las respuestas de los picos principales. Calcular la cantidad de $\text{C}_{41}\text{H}_{64}\text{O}_{14}$ en la porción de Digoxina en ensayo.

DILOXANIDA, FUROATO DE



$C_{14}H_{11}Cl_2NO_4$ PM: 328,2 3736-81-0

Definición - Furoato de Diloxanida es 2-Furoato de 2,2-Dicloro-*N*-(4-hidroxifenil)-*N*-metilacetamida. Debe contener no menos de 98,0 por ciento y no más de 102,0 por ciento de $C_{14}H_{11}Cl_2NO_4$, calculado sobre la sustancia seca y debe cumplir con las siguientes especificaciones.

Caracteres generales - Polvo cristalino blanco o casi blanco. Fácilmente soluble en cloroformo; poco soluble en alcohol y éter; muy poco soluble en agua.

Sustancia de referencia - Furoato de Diloxanida SR-FA.

CONSERVACIÓN

En envases inactivos de cierre perfecto.

ENSAYOS

Identificación

A - Absorción infrarroja <460>. *En fase sólida*.

B - Absorción ultravioleta <470>

Solvente: alcohol.

Concentración: 14 µg por ml.

La solución debe presentar un máximo a 258 nm.

Determinación del punto de fusión <260>

Entre 114 y 116 °C.

Acidez

Agitar 3 g de Furoato de Diloxanida con 50 ml de agua, filtrar y lavar el residuo con tres porciones de 20 ml de agua. Combinar el filtrado y los lavados y titular con hidróxido de sodio 0,1 N (SV), empleando fenoltaleína (SR) como indicador: no deben consumirse más de 1,3 ml de hidróxido de sodio 0,1 N.

Determinación del residuo de ignición <270>

No más de 0,1 %.

Sustancias relacionadas

Fase estacionaria - Emplear una placa para cromatografía en placa delgada (ver 100. *Cromatografía*) recubierta con gel de sílice para cromatografía con indicador de fluorescencia, de 0,25 mm de espesor.

Fase móvil - Diclorometano y metanol (96:4).

Solución muestra - Disolver una cantidad de Furoato de Diloxanida en cloroformo para obtener una solución de aproximadamente 100 mg por ml.

Solución estándar - Transferir 0,5 ml de *Solución muestra* a un matraz aforado de 200 ml y completar a volumen con cloroformo.

Procedimiento - Aplicar por separado sobre la placa 5 µl de *Solución muestra* y 5 µl de *Solución estándar*. Dejar secar las aplicaciones y desarrollar los cromatogramas hasta que el frente de solvente haya recorrido aproximadamente tres cuartas partes de la longitud de la placa. Dejar secar y examinar la placa bajo luz ultravioleta a 254 nm: ninguna mancha secundaria en el cromatograma obtenido a partir de la *Solución muestra* debe ser mayor en tamaño o intensidad que la mancha principal obtenida con la *Solución estándar*.

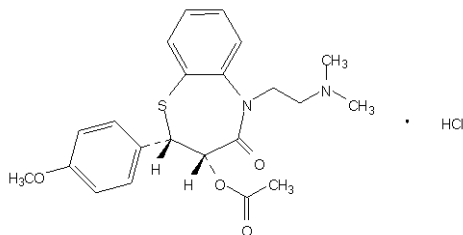
Pérdida por secado <680>

Secar a 105 °C hasta peso constante: no debe perder más de 0,5 % de su peso.

VALORACIÓN

Pesar exactamente alrededor de 300 mg de Furoato de Diloxanida, disolver en 50 ml piridina seca y titular con hidróxido de tetrabutilamonio 0,1 N (SV), determinando el punto final potenciométricamente. Realizar una determinación con un blanco y hacer las correcciones necesarias. (ver 780. *Volumetría*). Cada ml de hidróxido de tetrabutilamonio 0,1 N equivale a 32,82 mg de $C_{14}H_{11}Cl_2NO_4$.

DILTIAZEM, CLORHIDRATO DE



$C_{22}H_{26}N_2O_4S \cdot HCl$ PM: 451,0 33286-22-5

Definición - Clorhidrato de Diltiazem es Monoclorhidrato de (2*S*-*cis*)-3-(acetiloxi)-5-[2-(dimetilamino)etil]-2,3-dihidro-2-(4-metoxifenil)-1,5-benzotiazepin-4(5*H*)-ona. Debe contener no menos de 98,5 por ciento y no más de 101,0 por ciento de $C_{22}H_{26}N_2O_4S \cdot HCl$, calculado sobre la sustancia seca y debe cumplir con las siguientes especificaciones.

Caracteres generales - Polvo cristalino blanco o cristales pequeños. Inodoro. Fácilmente soluble en ácido fórmico, agua, cloroformo y metanol; moderadamente soluble en alcohol absoluto; insoluble en éter. Funde aproximadamente a 210 °C, con descomposición.

Sustancias de referencia - Clorhidrato de Diltiazem SR-FA. Clorhidrato de Desacetil Diltiazem SR-FA.

CONSERVACIÓN

En envases inactivos de cierre perfecto.

ENSAYOS

Identificación

A - Absorción infrarroja <460>. *En fase sólida.*

B - Debe responder a los ensayos para *Cloruro* <410>.

Determinación de la rotación óptica <170>

Rotación específica: Entre +110° y +116°

Solución muestra: 10 mg por ml, en agua.

Pérdida por secado <680>

Secar a 105 °C durante 2 horas: no debe perder más de 0,5 % de su peso.

Determinación del residuo de ignición <270>

No más de 0,1 %.

Límite de metales pesados <590>

No más de 0,002 %..

Sustancias relacionadas

Sistema cromatográfico - Emplear un equipo para cromatografía de líquidos con un detector ultravioleta ajustado a 240 nm y una columna de 30 cm × 3,9 mm con fase estacionaria constituida por octadecilsilano químicamente unido a partículas porosas de sílice de 3 a 10 μm de diámetro. El caudal debe ser aproximadamente 1,6 ml por minuto.

Solución reguladora - Disolver 1,16 g de ácido *d*-10-canforsulfónico en 1 litro de acetato de sodio 0,1 M; ajustar a pH 6,2 mediante el agregado de hidróxido de sodio 0,1 N y mezclar.

Fase móvil - Solución reguladora, acetonitrilo y metanol (50:25:25). Filtrar y desgasificar. Hacer los ajustes necesarios (ver *Aptitud del sistema* en 100. *Cromatografía*).

Solución de aptitud del sistema - Preparar una solución de aproximadamente 0,012 mg de Clorhidrato de Diltiazem SR-FA y 0,012 mg de Clorhidrato de Desacetil Diltiazem SR-FA por ml de metanol, respectivamente.

Solución estándar - Preparar una solución de Clorhidrato de Diltiazem SR-FA en metanol de aproximadamente 1,2 mg por ml.

Solución muestra - Pesar exactamente alrededor de 60 mg de Clorhidrato de Diltiazem, transferir a un matraz aforado de 50 ml, disolver en metanol, completar a volumen con metanol y mezclar.

Aptitud del sistema (ver 100. *Cromatografía*) - Cromatografiar la *Solución de aptitud del sistema* y registrar las respuestas de los picos según se indica en *Procedimiento*: los tiempos de retención relativos deben ser aproximadamente 0,65 para desacetil diltiazem y 1,0 para diltiazem; la resolución *R* entre los picos de desacetil diltiazem y diltiazem no debe ser menor de 3,0. Cromatografiar la *Solución estándar* y registrar las respuestas de los picos según se indica en *Procedimiento*: la desviación estándar relativa para inyecciones repetidas no debe ser mayor de 2,0 %.

Procedimiento - Inyectar por separado en el cromatógrafo volúmenes iguales (aproximadamente 10 μl) de la *Solución estándar* y la *Solución muestra*, registrar los cromatogramas y medir las respuestas de todos los picos. Calcular el porcentaje de clorhidrato de desacetil diltiazem en la porción de Clorhidrato de Diltiazem en ensayo, relacionando las respuestas de los picos de desacetil diltiazem obtenidos a partir de la *Solución muestra* y la *Solución estándar*. No debe contener más de 0,5 % de clorhidrato de desacetil diltiazem. Calcular el porcentaje de cada impureza en la porción de Clorhidrato de Diltiazem en ensayo, relacionando las respuestas de los picos de cada impureza obtenidos a partir de la *Solución muestra*

y la respuesta del pico de desacetil diltiazem en el cromatograma obtenido a partir de la *Solución estándar*. No debe contener más de 1,0 % de impurezas totales, incluyendo el clorhidrato de desacetil diltiazem, y ninguna impureza individual debe ser mayor de 0,5 %.

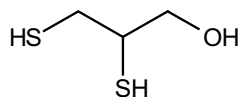
Impurezas orgánicas volátiles <520>

Método II.

VALORACIÓN

Pesar exactamente alrededor de 400 mg de Clorhidrato de Diltiazem, disolver en una mezcla de 2 ml de ácido fórmico anhidro y 60 ml de anhídrido acético. Titular con ácido perclórico 0,1 N (SV), determinando el punto final potenciométricamente. Realizar una determinación con un blanco y hacer las correcciones necesarias (ver 780. *Volumetría*). Cada ml de ácido perclórico 0,1 N equivale a 45,1 mg de $C_{22}H_{26}N_2O_4S$.

DIMERCAPROL



$C_3H_8OS_2$ PM: 124,2 59-52-9

Definición - Dimercaprol es 2,3-Dimercapto-1-propanol. Debe contener no menos de 97,0 por ciento y no más de 100,5 por ciento de $C_3H_8OS_2$ y debe cumplir con las siguientes especificaciones.

Caracteres generales - Líquido incoloro o prácticamente incoloro, con un suave olor a mercaptano. Soluble en agua, alcohol, benzoato de bencilo y metanol.

CONSERVACIÓN

En envases de cierre perfecto, en un sitio frío.

ENSAYOS

Identificación

A - Disolver 0,1 ml de Dimercaprol en 5 ml de agua y agregar 2 ml de sulfato cúprico (SR): se debe formar un precipitado negro-azulado, el cual se debe tornar rápidamente gris oscuro.

B - Disolver 0,05 ml de Dimercaprol en 2 ml de agua. Agregar 1 ml de iodo 0,05 M: el color del iodo debe desaparecer inmediatamente.

Determinación de la densidad relativa <160>
Entre 1,242 y 1,244.

Determinación del intervalo de destilación <240>

Método I. Entre 66 y 68 °C, a una presión de 0,2 mm Hg.

Determinación del índice de refracción <230>
Entre 1,567 y 1,573.

Límite de 1,2,3-trimercaptopropano e impurezas relacionadas

Adsorbente - Emplear ácido silícico grado cromatográfico de malla 100.

Solución reguladora estándar - Preparar 100 ml de *Solución reguladora de fosfato de pH 6,0* (ver *Soluciones reguladoras en Reactivos y Soluciones*) y disolver en esta solución 100 mg de bisulfito de sodio.

Éter de petróleo lavado con ácido - Transferir 100 ml de éter de petróleo a una ampolla de decantación, agregar 10 ml de ácido sulfúrico, agitar durante no menos de 12 horas y dejar separar las fases. Transferir el solvente lavado con ácido a un

balón y destilar lentamente, reteniendo sólo la porción que destila entre 35 y 50 °C. Emplear sólo material recientemente destilado.

Éter diisopropílico - Transferir 100 ml de éter diisopropílico a un balón y destilar, reteniendo sólo la porción destilada entre 68 y 69 °C. Emplear sólo material recientemente destilado. [*Precaución - No evaporar totalmente el contenido del balón, ya que el éter diisopropílico tiende a formar peróxidos explosivos*].

Fase móvil - Mezclar 50 ml de *Éter diisopropílico* con 50 ml de *Éter de petróleo lavado con ácido*.

Tubo cromatográfico - Insertar un pequeño tapón de lana de vidrio en la unión entre el tubo y el vástago de un tubo cromatográfico de 60 cm × 13 mm.

Columna cromatográfica - Mezclar 20 g de *Adsorbente* con 20 ml de *Solución reguladora estándar*. Agregar 100 ml de cloroformo y mezclar hasta obtener una suspensión espesa. Transferir porciones sucesivas de la suspensión espesa al *Tubo cromatográfico*, empacando firmemente y en forma pareja después de cada agregado con un pisón de vidrio esmerilado, con un diámetro apenas inferior al diámetro interno de la columna. Mantener una capa de líquido encima de la columna rellena para impedir la formación de espacios de aire. Lavar la columna libre de cloroformo con *Fase móvil* y dejar que el solvente descienda hasta alcanzar el nivel del *Adsorbente*.

Procedimiento - Pesar exactamente alrededor de 250 mg de Dimercaprol, libre de sulfuro de hidrógeno, según se indica en *Valoración*, transferir a un matraz aforado de 5 ml, agregar *Fase móvil* a volumen y mezclar. Transferir 2,0 ml de la solución resultante a la *Columna cromatográfica*. Cuando el líquido haya pasado a la columna, lavar las paredes del tubo con una porción de 2 ml de *Fase móvil* y dejar que el líquido descienda hasta alcanzar el nivel del *Adsorbente*. Llenar el *Tubo cromatográfico* con solvente y recolectar dos fracciones sucesivas: (A) una fracción de 20 ml que contenga todo el 1,2,3-trimercaptopropano y (B) una fracción de 3 ml que sirve como control de la separación. A cada fracción agregar un volumen igual de alcohol y titular con iodo 0,1 N (SV) hasta producir un color amarillo permanente (ver 780. *Volumetría*). Realizar una determinación con un blanco con 20 ml de *Fase móvil* que se ha pasado a través de la columna antes de la introducción de la muestra y hacer las correcciones necesarias. La fracción (B) no debe decolorar 1 gota de iodo 0,1 N (SV). Cada ml de iodo 0,1 N agregado equivale a 4,676 mg de $C_3H_8S_3$. No debe contener más de 1,5 % de 1,2,3-trimercaptopropano ($C_3H_8S_3$).

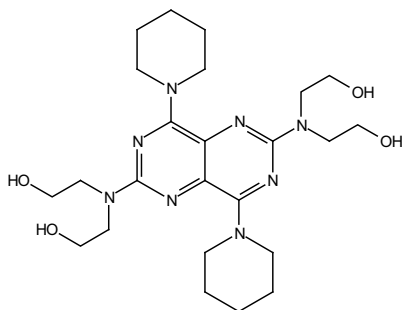
VALORACIÓN

Determinar la presencia de sulfuro de hidrógeno en el Dimercaprol, examinando un papel indicador de acetato de plomo humedecido que haya sido expuesto a los vapores de la muestra a valorar. Si el papel se oscurece, burbujear oxígeno o nitrógeno seco libre de dióxido de carbono a través de la muestra a valorar hasta que se observe una reacción negativa con una nueva tira de papel indicador. Transferir aproximadamente 2 ml de Dimercaprol libre de sulfuro de hidrógeno a un matraz aforado de 100 ml, previamente pesado, con tapón de vidrio. Pesar exactamente, completar a volumen con metanol y mezclar. Transferir 10 ml de esta solución a un erlenmeyer de 50 ml y titular con iodo 0,1 N (SV) hasta color amarillo permanente. Realizar una determinación con un blanco y hacer las correcciones necesarias (ver 780. *Volumetría*). Calcular el porcentaje de $C_3H_8OS_2$ en la porción de Dimercaprol, en ensayo por la fórmula siguiente:

$$0,6211V/P - 1,328T$$

en la cual V es el volumen en ml de iodo 0,1 N empleado, P es el peso en g de Dimercaprol en ensayo y T es el porcentaje de $C_3H_8S_3$ encontrado en la determinación del *Límite de 1,2,3-trimercaptopropano e impurezas relacionadas*.

DIPIRIDAMOL



$C_{24}H_{40}N_8O_4$

PM: 504,6

58-32-2

Definición - Dipiridamol es 2,2',2'',2'''-[(4,8-Di-1-piperidinilpirimido[5,4-*d*]pirimidina-2,6-diil)dinitrilo]tetraetanol. Debe contener no menos de 98,5 por ciento y no más de 101,5 por ciento de $C_{24}H_{40}N_8O_4$, calculado sobre la sustancia seca y debe cumplir con las siguientes especificaciones.

Caracteres generales - Polvo cristalino o agujas amarillas. Muy soluble en metanol, etanol y cloroformo; poco soluble en agua; muy poco soluble en acetona y acetato de etilo.

Sustancia de referencia Dipiridamol SR-FA.

CONSERVACIÓN

En envases inactivos de cierre perfecto.

ENSAYOS

Identificación

Absorción infrarroja <460>. *En fase sólida.*

Determinación del punto de fusión <260>

Entre 162 y 168 °C, con un intervalo de fusión no mayor de 2 °C.

Pérdida por secado <680>

Secar a 105 °C durante 3 horas: no debe perder más de 0,2 % de su peso.

Cloruro

Disolver 500 mg de Dipiridamol en 5 ml de alcohol y 2 ml de ácido nítrico 2 N y agregar 1 ml de nitrato de plata (SR): no se debe producir turbidez ni precipitado.

Determinación del residuo de ignición <270>

No más de 0,1 %.

Límite de metales pesados <590>

Método II. No más de 0,001 %.

Pureza cromatográfica

Sistema cromatográfico - Emplear un equipo para cromatografía de líquidos con un detector

ultravioleta ajustado a 288 nm y una columna de 30 cm × 3,9 mm con fase estacionaria constituida por octadecilsilano químicamente unido a partículas porosas de sílice de 3 a 10 μm de diámetro. El caudal debe ser aproximadamente 1,5 ml por minuto.

Fase móvil - Disolver 250 mg de fosfato dibásico de sodio en 250 ml de agua y ajustar a pH 4,6 con ácido fosfórico diluido 1 en 3. Agregar 750 ml de metanol y mezclar. Filtrar y desgasificar. Hacer los ajustes necesarios (ver *Aptitud del sistema* en 100. *Cromatografía*).

Solución muestra - Preparar una solución de Dipiridamol en metanol de aproximadamente 1 mg por ml.

Solución muestra diluida - Transferir 1,0 ml de la *Solución muestra* a un matraz aforado de 100 ml, completar a volumen con metanol y mezclar.

Aptitud del sistema (ver 100. *Cromatografía*) - Cromatografiar 10 μl de la *Solución muestra diluida*: ajustar los parámetros operativos de tal modo que la respuesta del pico principal sea aproximadamente el 5 % de la escala completa del registrador.

Procedimiento - Inyectar por separado en el cromatógrafo volúmenes iguales (aproximadamente 10 μl) de la *Solución muestra* y la *Solución muestra diluida*, registrar los cromatogramas y medir las respuestas de los picos, siendo el tiempo de retención del pico principal aproximadamente 6,5 minutos: la suma de las respuestas de todos los picos secundarios en el cromatograma obtenido a partir de la *Solución muestra* no debe ser mayor que la respuesta del pico principal obtenido con la *Solución muestra diluida* (1,0 %).

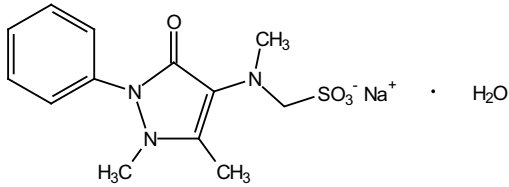
Impurezas orgánicas volátiles <520>

Método II.

VALORACIÓN

Pesar exactamente alrededor de 400 mg de Dipiridamol y disolver en 70 ml de metanol. Titular con ácido perclórico 0,1 N (SV), determinando el punto final potenciométricamente. Realizar una determinación con un blanco y hacer las correcciones necesarias (ver 780. *Volumetría*). Cada ml de ácido perclórico 0,1 N equivale a 50,46 mg de $C_{24}H_{40}N_8O_4$.

DIPIRONA



$C_{13}H_{16}N_3NaO_4S \cdot H_2O$ PM: 351,4 5907-38-0

Sinonimia - Metamizol.

Definición - Dipirona es la Sal sódica del ácido [(2,3-dihidro-1,5-dimetil-3-oxo-2-fenil-1H-pirazol-4-il)metilamino]metanosulfónico. Debe contener no menos de 99,0 por ciento y no más de 100,5 por ciento de $C_{13}H_{16}N_3NaO_4S$, calculado sobre la sustancia seca y debe cumplir con las siguientes especificaciones.

Caracteres generales - Polvo cristalino blanco o casi blanco; inodoro. Se colorea por exposición a la luz. Muy soluble en agua y metanol, soluble en alcohol; prácticamente insoluble en éter, acetona y cloroformo.

Sustancias de referencia - Dipirona SR-FA. Impureza A de Dipirona: (4-formilamino-1,5-dimetil-2-fenil-1,2-dihidro-3H-pirazol-3-ona).

CONSERVACIÓN

En envases inactivos de cierre perfecto.

ENSAYOS

Identificación

A - Absorción infrarroja <460>. *En fase sólida.*

B - Una solución de Dipirona debe responder a los ensayos para *Sodio* <410>.

C - Disolver 50 mg de Dipirona en 1 ml de *Agua oxigenada concentrada*. Se debe producir un color azul que se decolora rápidamente y se torna rojo intenso en unos pocos minutos.

Transparencia de la solución

Disolver 1 g de Dipirona en 20 ml de agua: la solución debe ser transparente e inmediatamente después de su preparación no debe presentar una coloración más intensa que una solución preparada mezclando 5 ml de *Solución de comparación G* (ver 350. *Ensayo de sustancias fácilmente carbonizables*) con 95 ml de ácido clorhídrico 1 % p/v.

Acidez o alcalinidad

A una solución de 2,0 g de Dipirona en 40 ml de agua libre de dióxido de carbono, agregar 3 gotas de fenoltaleína (SR): no se debe producir color rosa-

do. No deben consumirse más de 0,1 ml de hidróxido de sodio 0,02 N para que el color de la solución cambie a rosado.

Pérdida por secado <680>

Secar a 105 °C durante 4 horas: no debe perder menos de 4,9 % ni más de 5,3 % de su peso.

Sustancias relacionadas

[NOTA: preparar las soluciones inmediatamente antes de su uso].

Sistema cromatográfico - Emplear un equipo para cromatografía de líquidos con un detector ultravioleta ajustado a 254 nm y una columna de 25 cm × 4,6 mm con fase estacionaria constituida por octadecilsilano químicamente unido a partículas porosas de sílice de 5 µm de diámetro, desactivada para bases o tratada con un procedimiento de recubrimiento exhaustivo. El caudal debe ser aproximadamente 1,0 ml por minuto.

Solución reguladora de pH 7,0 - A 500 ml de una solución de fosfato monobásico de sodio al 0,6 %, agregar 500 ml de trietilamina. Ajustar a pH 7,0 con hidróxido de sodio al 42 %.

Fase móvil - Solución reguladora de pH 7,0 y metanol (72:28). Filtrar y desgasificar. Hacer los ajustes necesarios (ver *Aptitud del sistema* en 100. *Cromatografía*).

Solución estándar A - Disolver 40 mg de Dipirona SR-FA en metanol y diluir a 20,0 ml con el mismo solvente.

Solución estándar B - Pesar exactamente alrededor de 10 mg de Impureza A de Dipirona SR-FA, transferir a un matraz aforado de 20 ml, disolver con metanol, completar a volumen con el mismo solvente y mezclar.

Solución estándar C - Transferir 1,0 ml de *Solución estándar B* a un matraz aforado de 20 ml y completar a volumen con metanol.

Solución de resolución A - Mezclar 6 ml de *Solución estándar B* con 1 ml de *Solución estándar A*.

Solución de resolución B - Calentar 10 ml de *Solución estándar A* a ebullición con refrigerante durante 10 minutos. Enfriar a temperatura ambiente y diluir a 20 ml con metanol.

Solución muestra - Pesar exactamente alrededor de 50 mg de Dipirona, transferir a un matraz aforado de 10 ml, disolver con metanol y completar a volumen con el mismo solvente.

Aptitud del sistema (ver 100. *Cromatografía*) - Cromatografiar la *Solución estándar C* y registrar las respuestas de los picos según se indica en *Procedimiento*: ajustar la sensibilidad del sistema de manera que la altura del pico principal en el cromatograma obtenido sea al menos el 50 % de la escala completa del registrador. Cromatografiar la *Solución de resolución A* y registrar las respuestas de los

picos según se indica en *Procedimiento*: la resolución *R* entre los picos de dipirona e impureza A de dipirona no debe ser menor de 2,5. Cromatografiar la *Solución de resolución B* y registrar las respuestas de los picos según se indica en *Procedimiento*: el cromatograma debe presentar dos picos principales debidos a dipirona y a impureza C de dipirona.

Procedimiento - Cuando los cromatogramas se registran en las condiciones prescritas, las sustancias deben eluir en el siguiente orden: impureza A de dipirona, dipirona, impureza B de dipirona [(4-amino-1,5-dimetil-2-fenil-1,2-dihidro-3*H*-pirazol-3-ona)], impureza C de dipirona [(4-metil-amino-1,5-dimetil-2-fenil-1,2-dihidro-3*H*-pirazol-3-ona)] e impureza D de dipirona [(4-dimetilamino-1,5-dimetil-2-fenil-1,2-dihidro-3*H*-pirazol-3-ona)]. Inyectar por separado en el cromatógrafo, volúmenes iguales (aproximadamente 10 µl) de la *Solución muestra*, la *Solución estándar A* y la *Solución estándar C*, registrar los cromatogramas durante 3,5 veces el tiempo de retención de la dipirona y medir las respuestas de todos los picos. El tiempo de retención del pico principal en el cromatograma obtenido a partir de la *Solución muestra* debe ser similar al obtenido con la *Solución estándar A*. En el cromatograma obtenido a partir de la *Solución muestra*, la respuesta del pico correspondiente a impureza C de dipirona no debe ser mayor que la respuesta del pico principal obtenido con la *Solución estándar C* (0,5 %), y a excepción del pico principal y el pico debido a la impureza C la respuesta de ningún pico debe ser mayor que 0,4 veces la respuesta del pico principal en el cromatograma obtenido con la *Solución estándar C* (0,2 %). A excepción del pico principal, la suma de las respuestas de todos los picos, no debe ser mayor que el pico principal obtenido con la *Solución estándar C* (0,5 %). Ignorar cualquier pico con una respuesta 0,05 veces menor a la del pico principal obtenido con la *Solución estándar C*.

Límite de cloruro y sulfato <560>

Sulfato - Una porción de 1 g de Dipirona no debe contener más sulfato que el correspondiente a 1 ml de ácido sulfúrico 0,02 N (0,1 %).

Límite de metales pesados <590>

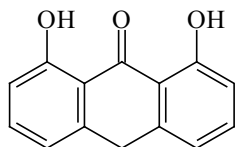
Método I. No más de 0,002 %.

VALORACIÓN

Pesar exactamente alrededor de 200 mg de Dipirona, disolver en 10 ml de ácido clorhídrico 0,01 N previamente enfriado en agua helada y titular de inmediato con iodo 0,05 N (SV). Antes de cada adición de titulante disolver el precipitado por agitación. Agregar 2 ml de almidón (SR) cerca del punto final y titular hasta que el color azul de la

solución persista durante al menos 2 minutos. La temperatura de la solución durante la titulación no debe exceder los 10 °C. Realizar una determinación con un blanco y hacer las correcciones necesarias (ver 780. *Volumetría*). Cada ml de iodo 0,05 N es equivalente a 16,67 mg de $C_{13}H_{16}N_3NaO_4S$.

DITRANOL



$C_{14}H_{10}O_3$

PM: 226,2

Sinonimia – Antralina.

Definición - Ditranol es 1,8-dihidroxiantracene-9(10H)-ona. Debe contener no menos de 98,5 por ciento y no más de 101,0 por ciento de $C_{14}H_{10}O_3$, calculado sobre la sustancia seca y debe cumplir con las siguientes especificaciones.

Caracteres generales - Polvo cristalino amarillo o amarillo pardo. Se disuelve en soluciones diluidas de hidróxidos alcalinos. Soluble en cloruro de metileno; moderadamente soluble en acetona; poco soluble en alcohol; insoluble en agua.

Sustancias de referencia - Ditranol SR-FA. Impureza C de Ditranol SR-FA: Dímero de Ditranol. Impureza D de Ditranol SR-FA: 1-hidroxi-9-antrona.

CONSERVACIÓN

En envases inactivos de cierre perfecto.

ENSAYOS

Identificación

A - Absorción infrarroja <460>. *En fase sólida.*

B - A 5 mg de Ditranol agregar 0,1 g de acetato de sodio anhidro y 1 ml de anhídrido acético. Calentar a ebullición durante 30 segundos. Agregar 20 ml de alcohol. Examinar bajo luz ultravioleta a 365 nm: debe presentar fluorescencia azul.

Determinación del punto de fusión <260>

Entre 178 y 182 °C.

Determinación del residuo de ignición <270>

No más de 0,1 %.

Sustancias relacionadas

A - *Sistema cromatográfico* - Emplear un equipo para cromatografía de líquidos con un detector ultravioleta ajustado a 260 nm y una columna de 25 cm × 4,6 mm con fase estacionaria constituida por octadecilsilano químicamente unido a partículas de sílice de 5 µm de diámetro. El caudal debe ser aproximadamente 2,0 ml por minuto.

Fase móvil - Hexano, cloruro de metileno y ácido acético glacial (82:5:1). Desgasificar. Hacer

los ajustes necesarios (ver *Aptitud del sistema* en 100. *Cromatografía*).

Solución estándar - Disolver 5 mg de antrona, 5 mg de dantrón, 5 mg de Impureza C de Ditranol SR-FA y 5 mg de Ditranol SR-FA en cloruro de metileno y diluir hasta 5 ml con el mismo solvente. A 1 ml de esta solución agregar 19 ml de cloruro de metileno y 1 ml de ácido acético glacial y diluir a 50 ml con hexano.

Solución muestra - Disolver 200 mg de Ditranol en 20 ml de cloruro de metileno, agregar 1 ml de ácido acético glacial y diluir a 100 ml con hexano.

Aptitud del sistema (ver 100. *Cromatografía*) - Cromatografiar la *Solución estándar* y registrar las respuestas de los picos según se indica en *Procedimiento*: las sustancias deben eluir en el siguiente orden: ditranol, dantrón, antrona e impureza C de ditranol; la resolución *R* entre los picos del ditranol y de dantrón debe ser mayor de 2,0.

Procedimiento - Inyectar por separado en el cromatógrafo volúmenes iguales (aproximadamente 20 µl) de la *Solución estándar* y la *Solución muestra*, registrar los cromatogramas durante 1,5 veces el tiempo de retención de la impureza C de ditranol y medir las respuestas de todos los picos: la respuesta de los picos correspondientes a antrona, dantrón o a la impureza C de ditranol obtenida a partir de la *Solución muestra* no deben ser mayores, cada una de ellas, a la respuesta del pico principal obtenida con la *Solución estándar* (1,0 %). A excepción del pico principal o de los picos correspondientes a antrona, dantrón o a la impureza C de ditranol, la respuesta de ningún pico debe ser mayor a la respuesta del pico de ditranol obtenido con la *Solución estándar* (1,0 %).

B - *Sistema cromatográfico* - Emplear un equipo para cromatografía de líquidos con un detector ultravioleta ajustado a 254 nm y una columna de 20 cm × 4,6 mm con fase estacionaria constituida por octadecilsilano químicamente unido a partículas porosas de sílice de 5 µm de diámetro. El caudal debe ser aproximadamente 0,9 ml por minuto.

Fase móvil - Agua, tetrahydrofurano y ácido acético glacial (60:40:2,5).

Solución estándar - Disolver 25 mg de Impureza D de Ditranol SR-FA y 25 mg de Ditranol SR-FA en *Fase móvil* y diluir a 50 ml con el mismo solvente. Diluir 1,0 ml de esta solución a 20 ml con *Fase móvil*.

Solución muestra - Disolver 25 mg de Ditranol en *Fase móvil* y diluir a 25 ml con el mismo solvente.

Aptitud del sistema (ver 100. *Cromatografía*) - Cromatografiar la *Solución estándar* y registrar las respuestas de los picos según se indica en *Procedi-*

miento: la resolución R entre los picos de impureza D y el ditranol debe ser mayor de 2,0.

Procedimiento - Inyectar por separado en el cromatógrafo volúmenes iguales (aproximadamente 20 μ l) de la *Solución estándar* y la *Solución muestra*, registrar los cromatogramas durante tres veces el tiempo de retención de ditranol y medir las respuestas de todos los picos: la respuesta del pico correspondiente a la impureza D de ditranol obtenida a partir de la *Solución muestra* no debe ser mayor a la obtenida con la *Solución estándar*.

El contenido total de *Sustancias relacionadas*, según se determina en los *Ensayos A y B*, no debe ser mayor de 3,0 %.

Límite de cloruro y sulfato <560>

Solución muestra - Agitar 1 g de Ditranol con 20 ml de agua durante 1 minuto y filtrar. Diluir 10 ml del filtrado a 15 ml con agua.

Procedimiento - A 15 ml de *Solución muestra* agregar 1 ml de ácido nítrico al 12,5 %. Transferir esta mezcla a un tubo de Nessler que contenga 1 ml de nitrato de plata (SR) y proteger de la luz. Proceder del mismo modo con control preparado a partir de 5 ml de agua y 10 ml de cloruro (5 ml) (SL) y examinar los tubos lateralmente sobre fondo negro. Luego de 5 minutos si la *Solución muestra* presenta opalescencia, esta no debe ser más intensa que la del control (100 ppm).

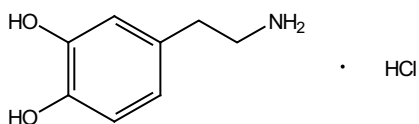
Pérdida por secado <680>

Secar en una estufa entre 100 y 105 °C: no debe perder más de 0,5 % de su peso.

VALORACIÓN

Pesar exactamente alrededor de 200 mg de Ditranol, disolver en 50 ml de piridina anhidra y titular con hidróxido de tetrabutilamonio 0,1 N (SV) en atmósfera de nitrógeno, determinar el punto final potenciométricamente, empleando un electrodo de vidrio indicador y un electrodo de referencia de calomel cuyo electrolito sea una solución saturada de cloruro de potasio en metanol (ver 780. *Volumetría*). Cada ml de hidróxido de tetrabutilamonio 0,1 N equivale a 22,62 mg de $C_{14}H_{10}O_3$.

DOPAMINA, CLORHIDRATO DE



$\text{C}_8\text{H}_{11}\text{NO}_2 \cdot \text{HCl}$ PM: 189,6 62-31-7

Definición - Clorhidrato de Dopamina es Clorhidrato de 4-(2-aminoetil)-1,2-bencenodiol. Debe contener no menos de 99,0 por ciento y no más de 101,0 por ciento de $\text{C}_8\text{H}_{11}\text{NO}_2 \cdot \text{HCl}$, calculado sobre la sustancia seca y debe cumplir con las siguientes especificaciones.

Caracteres generales - Polvo cristalino blanco o casi blanco. Funde aproximadamente a 240 °C, con descomposición. Fácilmente soluble en agua y en soluciones acuosas de hidróxidos alcalinos; soluble en metanol; insoluble en éter y cloroformo.

Sustancia de referencia - Clorhidrato de Dopamina SR-FA.

CONSERVACIÓN

En envases inactivos de cierre perfecto.

ENSAYOS

Identificación

A - Absorción infrarroja <460>. *En fase sólida.*

B - Absorción ultravioleta <470>
Solvente: bisulfito de sodio 1 en 1.000.
Concentración: 40 µg por ml.

C - Debe responder a los ensayos para *Cloruro* <410>.

Claridad de la solución

Una solución de 400 mg de Clorhidrato de Dopamina en 10 ml de bisulfito de sodio 1 en 1.000 debe ser transparente e incolora o prácticamente incolora.

Determinación del pH <250>

Entre 3,0 y 5,5, determinado sobre una solución 1 en 25.

Pérdida por secado <680>

Secar a 105 °C durante 2 horas: no debe perder más de 0,5 % de su peso.

Determinación del residuo de ignición <270>

No más de 0,1 %.

Límite de metales pesados <590>

Método I. Disolver 1 g de Clorhidrato de Dopamina en 25 ml de agua. No más de 0,002 %.

Límite de cloruro y sulfato <560>

Sulfato - Disolver 500 mg de Clorhidrato de Dopamina en 40 ml de agua: cualquier turbidez observada no debe ser más intensa que la producida por una solución que contenga 0,10 ml de ácido sulfúrico 0,020 N.

Ensayo de sustancias fácilmente carbonizables <350>

Disolver 100 mg de Clorhidrato de Dopamina en 5 ml de ácido sulfúrico (SR): la solución no debe presentar más color que la *Solución de comparación A*.

Pureza cromatográfica

Fase estacionaria - Emplear una placa para cromatografía en capa delgada (ver 100. *Cromatografía*) recubierta con gel de sílice para cromatografía, de 0,25 mm de espesor.

Fase móvil - Cloroformo, metanol y ácido acético glacial diluido 3 en 10 (13:9:4).

Solución madre del estándar - Disolver una cantidad de Clorhidrato de Dopamina SR-FA en metanol para obtener una solución de aproximadamente 30 mg por ml.

Soluciones estándar - Diluir cuantitativamente con metanol volúmenes exactamente medidos de la *Solución madre del estándar* para obtener tres *Soluciones estándar* con las siguientes concentraciones:

Solución estándar	Concentración (mg por ml)	% con respecto a la muestra
A	0,6	2,0
B	0,3	1,0
C	0,15	0,5

Solución muestra - Transferir 150 mg de Clorhidrato de Dopamina a un matraz aforado de 5 ml, completar a volumen con metanol y mezclar.

Revelador - Preparar una mezcla en partes iguales de solución de cloruro férrico 1 en 10 y solución de ferricianuro de potasio 1 en 20. [NOTA: preparar esta solución en el momento de su uso.]

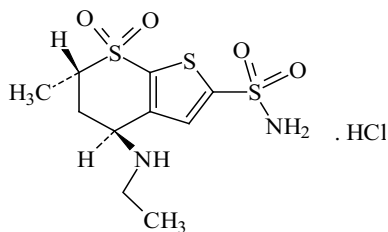
Procedimiento - Revestir la cámara con papel de filtro y dejar equilibrar. Aplicar por separado sobre la placa 10 µl de la *Solución madre del estándar*, 10 µl de las *Soluciones estándar A, B y C* y 10 µl de la *Solución muestra*. Dejar secar las aplicaciones y desarrollar los cromatogramas hasta que el frente del solvente haya recorrido aproximadamente tres cuartas partes de la longitud de la placa. Retirar la placa de la cámara, marcar el frente del solvente y dejar secar a temperatura ambiente du-

rante varios minutos. Pulverizar sobre la placa con *Revelador*. [NOTA: la Dopamina y sus impurezas relacionadas aparecen como manchas azules a la luz visible]. El valor de R_f de la mancha principal en el cromatograma obtenido a partir de la *Solución muestra* se debe corresponder con el obtenido con la *Solución madre del estándar*. La *Solución muestra* no debe presentar más de tres manchas secundarias. Estimar la concentración de cualquier mancha secundaria presente en la *Solución muestra* comparando con las *Soluciones estándar A, B y C*: la suma de las impurezas no debe ser mayor de 1 %.

VALORACIÓN

Pesar exactamente alrededor de 150 mg de Clorhidrato de Dopamina, disolver en 10 ml de ácido fórmico anhidro, agregar 50 ml de anhídrido acético y mezclar. Titular con ácido perclórico 0,1 N (SV), determinando el punto final potenciométricamente. Realizar una determinación con un blanco y hacer las correcciones necesarias (ver 780. *Volumetría*). Cada ml de ácido perclórico 0,1 N equivale a 18,96 mg de $C_8H_{11}NO_2 \cdot HCl$.

DORZOLAMIDA, CLORHIDRATO DE



$C_{10}H_{16}N_2O_4S_3 \cdot HCl$ PM: 360,9 130693-82-2

Definición - Clorhidrato de Dorzolamida es Clorhidrato de (4*S-trans*)-4-(Etilamino)-5,6-dihidro-6-metil-4*H*-tieno[2,3-*b*]tiopiran-2-sulfonamida-7,7-dióxido. Debe contener no menos de 99,0 por ciento y no más de 101,0 por ciento de $C_{10}H_{16}N_2O_4S_3 \cdot HCl$, calculado sobre la sustancia anhidra y debe cumplir con las siguientes especificaciones.

Caracteres generales - Polvo cristalino blanco o casi blanco. Soluble en agua.

Sustancias de referencia - Clorhidrato de Dorzolamida SR-FA. Impureza A de Clorhidrato de Dorzolamida SR-FA: Clorhidrato de (4*R*,6*R*)-4-(Etilamino)-5,6-dihidro-6-metil-4*H*-tieno[2,3-*b*]tiopiran-2-sulfonamida-7,7-dióxido.

CONSERVACIÓN

En envases inactínicos bien cerrados, a una temperatura entre 15 y 30 °C.

ENSAYOS

Identificación

A - Absorción infrarroja <460>. *En suspensión*.

B - Examinar los cromatogramas obtenidos en *Valoración*. El tiempo de retención del pico principal en el cromatograma obtenido a partir de la *Preparación muestra* se debe corresponder con el obtenido en la *Preparación estándar*.

C - Debe responder a los ensayos para *Cloruro* <410>.

Determinación de agua <120>

Titulación volumétrica directa. No más de 0,5 %; determinado sobre 0,4 g.

Determinación del residuo de ignición <270>

No más de 0,1 %; sometiendo la muestra a ignición a 600 °C.

Límite de Impureza A

Sistema cromatográfico - Emplear un equipo para cromatografía de líquidos con un detector

ultravioleta ajustado a 254 nm y una columna de 25 cm × 4,6 mm con fase estacionaria constituida por partículas porosas de sílice de 5 a 10 µm de diámetro. El caudal debe ser aproximadamente 2,0 ml por minuto.

Fase móvil - *ter*-Butil metil éter, *n*-heptano para cromatografía, acetonitrilo y agua (63:35:2:0,2). Filtrar y desgasificar. Hacer los ajustes necesarios (ver *Aptitud del sistema* en 100. *Cromatografía*).

Solución muestra - Transferir aproximadamente 20 mg de Clorhidrato de Dorzolamida, exactamente pesados, a un tubo de centrifuga de 15 ml, disolver en 4,0 ml de hidróxido de amonio 0,5 N, agregar 4,0 ml de acetato de etilo y mezclar. Separar la fase de acetato de etilo y transferir a un tubo de centrifuga de 15 ml. Agregar 4,0 ml de acetato de etilo a la fase acuosa, mezclar, separar la fase de acetato de etilo y combinar con el primer extracto. Evaporar los extractos orgánicos combinados, hasta sequedad en un baño de agua mantenido a 50 °C, bajo corriente de nitrógeno. Disolver el residuo en 3,0 ml de acetonitrilo, agregar 3 gotas de (S)-(-)- α -metilbenzil isocianato y esperar 5 minutos para que proceda la reacción, manteniendo la solución en el baño de agua a 50 °C bajo corriente de nitrógeno. [NOTA: la solución debe descartarse si desarrolla coloración]. Evaporar la mezcla hasta sequedad en un baño de agua mantenido a 50 °C, bajo corriente de nitrógeno. Disolver el residuo en 10 ml de una mezcla de *ter*-butil metil éter, ácido acético glacial y acetonitrilo (87:10:3) y mezclar.

Solución de aptitud del sistema - Transferir aproximadamente 18 mg de Clorhidrato de Dorzolamida SR-FA y 2 mg de Impureza A de Clorhidrato de Dorzolamida SR-FA, exactamente pesados, a un tubo de centrifuga de 15 ml y proceder según se indica para *Solución muestra* comenzando donde dice "disolver en 4,0 ml de hidróxido de amonio 0,5 N, agregar...".

Aptitud del sistema (ver 100. *Cromatografía*) - Cromatografiar la *Solución de aptitud del sistema* y registrar las respuestas de los picos según se indica en *Procedimiento*: los tiempos de retención relativos deben ser aproximadamente 1,0 para dorzolamida y 1,5 para impureza A; la resolución *R* entre los picos de dorzolamida e impureza A no debe ser menor a 4,0; la eficiencia de la columna determinada a partir del pico de dorzolamida no debe ser menor de 4.000 platos teóricos; el factor de asimetría no debe ser mayor de 1,4; la desviación estándar relativa para inyecciones repetidas no debe ser mayor de 1,0 %.

Procedimiento - Inyectar por separado en el cromatógrafo volúmenes iguales (aproximadamente 10 µl) de la *Solución de aptitud del sistema* y la *Solución muestra*, registrar los cromatogramas y

medir las respuestas de los picos principales. Calcular el porcentaje de Impureza A de Clorhidrato de dorzolamida en la porción de Clorhidrato de Dorzolamida en ensayo por la fórmula siguiente:

$$100r_A(r_A + r_E)$$

en la cual r_A es la respuesta del pico de impureza A de dorzolamida en la *Solución muestra* y r_E es la respuesta del pico de clorhidrato de dorzolamida en la *Solución muestra*. No debe contener más de 0,5 % de Impureza A de Clorhidrato de Dorzolamida.

Pureza cromatográfica

Sistema cromatográfico - Emplear un equipo para cromatografía de líquidos con un detector ultravioleta ajustado a 254 nm y una columna de 25 cm × 4,6 mm con fase estacionaria constituida por octadecilsilano químicamente unido a partículas porosas de sílice de 3 a 10 µm de diámetro. Mantener la columna a 35 °C. El caudal debe ser aproximadamente 1,5 ml por minuto. Programar el cromatógrafo del siguiente modo:

Tiempo	Solución A (%)	Solución B (%)	Etapa
0-15	100	0	Isocrático
15-30	100→50	0→50	Gradiente lineal
30-37	50→100	50→0	Gradiente lineal
37-44	100	0	Isocrático

Solución reguladora de fosfato - Disolver 3,7 g de fosfato de potasio en 1 litro de agua.

Solución A - Solución reguladora de fosfato y acetonitrilo (94:6). Filtrar y desgasificar.

Solución B - Acetonitrilo. Filtrar y desgasificar.

Fase móvil - Emplear mezclas variables de *Solución A* y *Solución B*, según se indica en *Sistema cromatográfico*. Hacer los ajustes necesarios (ver *Aptitud del sistema* en 100. *Cromatografía*).

Solución muestra - Pesar exactamente alrededor de 60 mg de Clorhidrato de Dorzolamida, transferir a un matraz aforado de 100 ml y disolver en *Solución A*. Completar a volumen con el mismo solvente y mezclar.

Aptitud del sistema (ver 100. *Cromatografía*) - Cromatografiar la *Solución estándar* y registrar las respuestas de los picos según se indica en *Procedimiento*: la eficiencia de la columna determinada a partir del pico de dorzolamida no debe ser menor de 6.500 platos teóricos; el factor de asimetría no debe ser menor de 0,6 ni mayor de 1,2; la desviación estándar relativa para inyecciones repetidas no debe ser mayor de 1,0 %.

Procedimiento - Inyectar en el cromatógrafo aproximadamente 10 µl de la *Solución muestra*,

registrar el cromatograma y medir las respuestas de todos los picos. Calcular el porcentaje de cada impureza individual en la porción de Clorhidrato de Dorzolamida en ensayo, en relación a la suma de las respuestas de todos los picos. No debe contener más de 0,1 % de ninguna impureza individual y no más de 0,5 % de impurezas totales.

Límite de metales pesados <590>

Método II. No más de 0,001 %.

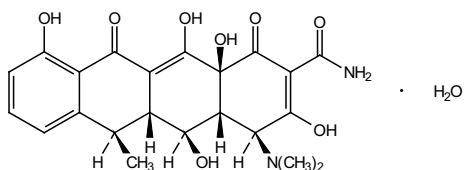
Impurezas orgánicas volátiles <520>

Método I.

VALORACIÓN

Pesar exactamente alrededor de 150 mg de Clorhidrato de Dorzolamida y disolver en una mezcla de 5 ml de ácido clorhídrico 0,01 N y 50 ml de alcohol, sonicar si fuera necesario. Titular con hidróxido de sodio 0,1 N (SV), determinando el punto final potenciométricamente (ver 780. *Volumetría*). Leer el volumen agregado entre el primer y tercer punto de inflexión. Cada ml de hidróxido de sodio 0,1 N equivale a 18,05 mg de $C_{10}H_{16}N_2O_4S_3$.

DOXICICLINA



$C_{22}H_{24}N_2O_8 \cdot H_2O$ PM: 462,5 17086-28-1

Definición - Doxiciclina es [4S-(4 α ,4a α ,5 α ,5a α ,6 α ,12a α)]-4-(Dimetilamino)-1,4,4a,5,5a,6,11,12a-octahidro-3,5,10,12,12a-pentahidroxi-6-metil-1,11-dioxo-2-naftacencarboxamida, monohidrato. Es un producto antimicrobiano obtenido a partir de oximetaciclina o metaciclina. Debe contener no menos de 95,0 por ciento y no más de 100,5 por ciento de $C_{22}H_{24}N_2O_8$, calculado sobre la sustancia anhidra y debe cumplir con las siguientes especificaciones.

Caracteres generales - Polvo cristalino amarillo. Se disuelve en soluciones diluidas de ácidos minerales y en soluciones de hidróxidos y carbonatos alcalinos. Muy poco soluble en alcohol; prácticamente insoluble en éter.

Sustancias de referencia - Hiclato de Doxiciclina SR-FA. Clorhidrato de 6-epidoxiciclina SR-FA. Clorhidrato de Metaciclina SR-FA. Clorhidrato de Tetraciclina SR-FA.

CONSERVACIÓN

En envases inactivos de cierre perfecto.

ENSAYOS

Identificación

A - Aplicar la siguiente técnica cromatográfica.

Fase estacionaria - Emplear una placa para cromatografía en capa delgada (ver 100. *Cromatografía*) recubierta con gel de sílice para cromatografía con indicador de fluorescencia, de 0,25 mm de espesor. Ajustar el pH de una solución de edetato de sodio al 10 % p/v, a 9,0 con hidróxido de sodio al 42 % p/v y pulverizar uniformemente sobre la placa con esta solución. Dejar secar la placa en posición horizontal durante 1 hora y en el momento de su uso secar en estufa a 110 °C durante 1 hora.

Fase móvil - Cloruro de metileno, metanol y agua (59:35:6).

Solución muestra - Disolver 5 mg de Doxiciclina en metanol y diluir a 10 ml con el mismo solvente.

Solución estándar A - Disolver 5 mg de Hiclato de Doxiciclina SR-FA en metanol y diluir a 10 ml con el mismo solvente.

Solución estándar B - Disolver 5 mg de Hiclato de Doxiciclina SR-FA y 5 mg de Clorhidrato de

Tetraciclina SR-FA en metanol y diluir a 10 ml con el mismo solvente.

Procedimiento - Aplicar por separado sobre la placa 1 μ l de la *Solución muestra* y 1 μ l de las *Soluciones estándar A* y *B*. Dejar secar las aplicaciones y desarrollar los cromatogramas hasta que el frente del solvente haya recorrido aproximadamente tres cuartas partes de la longitud de la placa. Retirar la placa de la cámara, marcar el frente del solvente, secar con una corriente de aire y examinar bajo luz ultravioleta a 366 nm: en el cromatograma obtenido a partir de la *Solución muestra* la mancha principal se debe corresponder en valor de R_f , tamaño e intensidad a la mancha principal obtenida con la *Solución estándar A*. El ensayo sólo es válido si el cromatograma obtenido con la *Solución estándar B* presenta dos manchas completamente separadas.

B - Disolver 2 mg de Doxiciclina en 5 ml de ácido sulfúrico: debe desarrollar color amarillo.

C - Disolver 25 mg de Doxiciclina en una mezcla de 0,2 ml de solución de ácido nítrico al 20 % p/v y 1,8 ml de agua: no debe responder al ensayo para *Cloruro* <410>.

Determinación del pH <250>

Entre 5,0 y 6,5, determinado sobre una suspensión de aproximadamente 10 mg por ml en agua libre de dióxido de carbono.

Determinación de la rotación óptica <170>

Rotación específica: Entre -113° y -130°, determinado sobre la sustancia anhidra.

Solución muestra: Disolver 250 mg de Doxiciclina en una mezcla de metanol y ácido clorhídrico (95,5:0,5) y diluir a 25 ml con la misma mezcla de solventes.

Absorbancia de la solución

Disolver 25 mg de Doxiciclina en una mezcla de metanol y ácido clorhídrico (95,5:0,5) y diluir a 50 ml con la misma mezcla de solventes. Diluir 2,0 ml de esta solución a 100 ml con una mezcla de metanol y ácido clorhídrico 1 N (95,5:0,5). El coeficiente de extinción específica E (1 %, 1 cm) a 349 nm (ver 470. *Espectrofotometría ultravioleta y visible*), debe estar comprendido entre 325 y 363, calculado sobre la sustancia anhidra. [NOTA: realizar la medida dentro de la hora siguiente de la preparación].

Impurezas absorbentes de la luz

Disolver 100 mg de Doxiciclina en una mezcla de metanol y ácido clorhídrico 1 N (95,5:0,5) y diluir hasta 50,0 ml con la misma mezcla de solventes. La absorbancia determinada a 490 nm (ver 470. *Espectrofotometría ultravioleta y visible*) no debe ser mayor de 0,07, determinada sobre la sus-

tancia anhidra. [NOTA: realizar la medida a la hora siguiente de la preparación de la solución].

Sustancias relacionadas

Sistema cromatográfico, Fase móvil y Aptitud del sistema - Proceder según se indica en *Valoración*.

Solución muestra y Solución estándar E - Proceder según se indica para *Preparación muestra y Preparación estándar E* en *Valoración*, respectivamente.

Procedimiento - Inyectar por separado en el cromatógrafo volúmenes iguales (aproximadamente 20 µl) de la *Solución muestra* y la *Solución estándar E*, registrar los cromatogramas y medir las respuestas de todos los picos. En el cromatograma obtenido a partir de la *Solución muestra* la respuesta del pico correspondiente a metaciclina o 6-epidoxiciclina no debe ser mayor que la respuesta del pico correspondiente en el cromatograma obtenido con la *Solución estándar E* (2,0 %); la respuesta de cualquier pico que se encuentre entre el pico del solvente y el pico de metaciclina y la respuesta de cualquier pico que se encuentre en la cola del pico principal no debe ser mayor de 25,0 % de la respuesta del pico de 6-epidoxiciclina en el cromatograma obtenido con la *Solución estándar E* (0,5 %).

Determinación de Agua <120>

Titulación volumétrica directa. Entre 3,6 y 4,6 %, determinado sobre 200 mg de Doxiciclina.

Límite de metales pesados <590>

Método VI. Preparar la *Solución muestra* a partir de 0,5 g de Doxiciclina y la *Solución estándar* empleando 2,5 ml de *Solución estándar de plomo* (10 ppm). El límite es 0,005 %.

Determinación del residuo de ignición <270>

No más de 0,4 %.

VALORACIÓN

Sistema cromatográfico - Emplear un equipo para cromatografía de líquidos con un detector ultravioleta ajustado a 254 nm y una columna de 25 cm × 4,6 mm con fase estacionaria constituida por copolímero de estireno-divinilbenceno de 8 a 10 µm. Mantener la columna a 60 °C. El caudal debe ser aproximadamente 1,0 ml por minuto.

Solución reguladora de pH 8,0 - Transferir 50 ml de solución de fosfato monobásico de potasio 0,2 M a un matraz aforado de 200 ml, agregar 46,8 ml de hidróxido de sodio 0,2 N y completar a volumen con agua.

Fase móvil - Pesar 60 g de 2-metil-2-propanol y transferir a un matraz aforado de 1 litro con la ayuda de 200 ml de agua. Agregar 400 ml de *Solución*

reguladora de pH 8,0, 50 ml de solución de bisulfato de tetrabutilamonio al 1,0 % p/v ajustada a pH 8,0 con hidróxido de sodio al 8,5 % p/v y agregar 10 ml de una solución de edetato disódico al 4 % p/v ajustada a pH 8,0 con hidróxido de sodio al 8,5 % p/v. Completar a volumen con agua y mezclar.

Preparación muestra - Pesar exactamente alrededor de 20,0 mg de Doxiciclina, transferir a un matraz aforado de 25 ml, disolver en ácido clorhídrico 0,01 N y completar a volumen con el mismo solvente.

Preparación estándar A - Preparar una solución de Hiclato de Doxiciclina SR-FA en ácido clorhídrico 0,01 N de aproximadamente 0,8 mg por ml.

Preparación estándar B - Pesar exactamente alrededor de 20,0 mg de Clorhidrato de 6-epidoxiciclina SR-FA, transferir a un matraz aforado de 25 ml, disolver en ácido clorhídrico 0,01 N y completar a volumen con el mismo solvente.

Preparación estándar C - Pesar exactamente alrededor de 20,0 mg de Clorhidrato de Metaciclina SR-FA, transferir a un matraz aforado de 25 ml, disolver en ácido clorhídrico 0,01 N y completar a volumen con el mismo solvente.

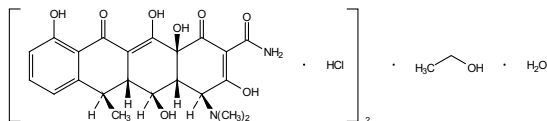
Preparación estándar D - Mezclar 4,0 ml de la *Preparación estándar A*, 1,5 ml de la *Preparación estándar B* y 1,0 ml de la *Preparación estándar C* y diluir a 25,0 ml con ácido clorhídrico 0,01 N.

Preparación estándar E - Mezclar 2,0 ml de la *Preparación estándar B* y 2,0 ml de la *Preparación estándar C* y diluir a 100 ml con ácido clorhídrico 0,01 N.

Aptitud del sistema (ver 100. *Cromatografía*) - Cromatografiar la *Preparación estándar D* y registrar las respuestas de los picos según se indica en *Procedimiento*: el ensayo sólo es válido si la resolución *R* entre el primer pico (metaciclina) y el segundo pico (6-epidoxiciclina) es mayor a 1,25 y la resolución *R* entre el segundo y el tercer pico (doxiciclina) es mayor a 2,0; el factor de asimetría para el tercer pico debe ser menor a 1,25. Cromatografiar la *Preparación estándar A* y registrar las respuestas de los picos según se indica en *Procedimiento*: la desviación estándar relativa para inyecciones repetidas debe ser menor de 1,0 %.

Procedimiento - Inyectar por separado en el cromatógrafo volúmenes iguales (aproximadamente 20 µl) de la *Preparación muestra* y la *Preparación estándar A*, registrar los cromatogramas y medir las respuestas de los picos principales. Calcular el contenido en porcentaje de $C_{22}H_{24}N_2O_8 \cdot H_2O$ en la porción de Doxiciclina en ensayo.

DOXICICLINA, HICLATO DE



(C₂₂H₂₄N₂O₈ · HCl)₂ · C₂H₆O · H₂O PM: 512,9 24390-14-5

Definición - Hiclato de Doxíciclina es Clorhidrato de [4S-(4 α ,4a α ,5 α ,5a α ,6 α ,12a α)]-4-(dimetilamino)-1,4,4a,5,5a,6,11,12a-octahidro-3,5,10,12,12a-pentahidroxi-6-metil-1,11-dioxo-2-naftaceno-carboxamida, etanolato (2:1), monohidrato. Es un producto antimicrobiano obtenido a partir de oximetaciclina o metaciclina. Debe contener no menos de 88,0 por ciento y no más de 94,0 por ciento de C₂₂H₂₄N₂O₈ (doxíciclina), calculado sobre la sustancia anhidra y libre de alcohol y debe cumplir con las siguientes especificaciones.

Caracteres generales - Polvo cristalino amarillo. Higroscópico. Se disuelve en soluciones de hidróxidos y carbonatos alcalinos. Fácilmente soluble en agua y metanol; moderadamente soluble en alcohol; prácticamente insoluble en éter.

Sustancias de referencia - Hiclato de Doxíciclina SR-FA. Clorhidrato de 6-epidoxiciclina SR-FA. Clorhidrato de Metaciclina SR-FA. Clorhidrato de Tetraciclina SR-FA.

CONSERVACIÓN

En envases inactivos de cierre hermético.

ENSAYOS

Identificación

A - Aplicar la siguiente técnica cromatográfica.

Fase estacionaria, Fase móvil, Solución estándar A, Solución estándar B y Procedimiento - Proceder según se indica en ensayo de *Identificación A* para *Doxiciclina*.

Solución muestra - Disolver 5 mg de Hiclato de Doxíciclina en metanol y diluir a 10 ml con el mismo solvente.

B - Debe cumplir con *Identificación B* en *Doxiciclina*.

C - Una solución de Hiclato de Doxíciclina debe responder al ensayo para *Cloruro* <410>.

Determinación del pH <250>

Entre 2,0 y 6,5, determinado sobre una solución preparada disolviendo 100 mg de Hiclato de Doxíciclina en 10 ml de agua libre de dióxido de carbono.

Determinación de la rotación óptica <170>

Rotación específica: Entre -105° y -120°, determinado sobre la sustancia anhidra.

Solución muestra: Disolver 250 mg de Hiclato de Doxíciclina en una mezcla de metanol y ácido clorhídrico 1 N (99:1) y diluir a 25 ml con la misma mezcla de solventes. [NOTA: realizar la medida dentro de los 5 minutos siguientes de la preparación].

Absorbancia de la solución

Disolver 25 mg de Hiclato de Doxíciclina en una mezcla de metanol y ácido clorhídrico 1 N (99:1) y diluir a 25 ml con la misma mezcla de solventes. Diluir 1,0 ml de esta solución a 100 ml con una mezcla de metanol y ácido clorhídrico 1 N (99:1). El coeficiente de extinción específica *E* (1%, 1 cm) a 349 nm (ver 470. *Espectrofotometría ultravioleta y visible*), debe estar comprendido entre 300 y 335, calculado sobre la sustancia anhidra. [NOTA: realizar la medida dentro de la hora siguiente de la preparación].

Impurezas absorbentes de la luz

Disolver 100 mg de Hiclato de Doxíciclina en una mezcla de metanol y ácido clorhídrico 1 N (99:1) y diluir hasta 10,0 ml con la misma mezcla de solventes. La absorbancia determinada a 490 nm (ver 470. *Espectrofotometría ultravioleta y visible*), no debe ser mayor de 0,07, determinada sobre la sustancia anhidra. [NOTA: realizar la medida dentro de la hora siguiente de la preparación de la solución].

Sustancias relacionadas

Sistema cromatográfico, Fase móvil, Solución estándar E, Aptitud del sistema y Procedimiento - Proceder según se indica en *Sustancias relacionadas* para *Doxiciclina*.

Solución muestra - Emplear la *Preparación muestra* preparada en *Valoración*.

Contenido de alcohol

Sistema cromatográfico - Emplear un equipo para cromatografía de gases con un detector de ionización a la llama y una columna de 1,5 m x 4 mm con fase estacionaria constituida por copolímero de etilvinilbenceno-divinilbenceno de 150 a 180 μ m. Mantener la columna a 135 °C y el inyector y detector a 150 °C. Emplear nitrógeno como gas transportador.

Solución del estándar interno - Diluir 0,5 ml de alcohol propílico a 1 litro con agua.

Solución muestra A - Disolver 100 mg de Hiclato de Doxíciclina en agua y diluir a 10 ml con el mismo solvente.

Solución muestra B - Disolver 100 mg de Hiclato de Doxíciclina en *Solución del estándar interno* y diluir a 10 ml con la misma solución.

Solución estándar - Diluir 0,5 ml de alcohol absoluto a 100 ml con la *Solución del estándar interno*. Diluir 1 ml de esta solución a 10 ml con la *Solución del estándar interno*.

Procedimiento - Inyectar por separado en el cromatógrafo volúmenes iguales de *Solución muestra A*, *Solución muestra B* y *Solución estándar*, registrar los cromatogramas y medir las respuestas de los picos. Calcular el contenido de alcohol absoluto, empleando como densidad 0,790 g por ml a 20 °C. Debe contener entre 4,3 y 6,0 % p/p.

Determinación de agua <120>

Titulación volumétrica directa. Entre 1,4 y 2,8 %, determinada sobre 1,20 mg de Hiclato de Doxiciclina.

Determinación del residuo de ignición <270>

No más de 0,4 %.

Límite de metales pesados <590>

Método VI. Preparar la *Solución muestra* a partir de 0,5 g de Hiclato de Doxiciclina y la *Solución estándar* empleando 2,5 ml de *Solución estándar de plomo (10 ppm)*. El límite es 0,005 %.

Ensayo de endotoxinas bacterianas <330>

Cuando Hiclato de Doxiciclina esté destinado a la preparación de formas farmacéuticas inyectables, no debe contener más de 1,14 Unidades de Endotoxina por mg de Hiclato de Doxiciclina.

Ensayos de esterilidad <370>

Cuando Hiclato de Doxiciclina esté destinado a la preparación de formas farmacéuticas inyectables, debe cumplir con los requisitos.

VALORACIÓN

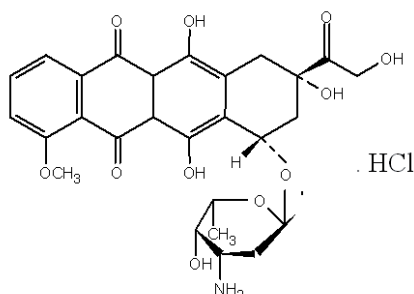
Sistema cromatográfico, Fase móvil, Solución estándar A, Solución estándar B, Solución estándar C, Solución estándar D, Solución estándar E, Aptitud del sistema y Procedimiento - Proceder según se indica en *Valoración para Doxiciclina*.

Preparación muestra - Pesar exactamente alrededor de 20,0 mg de Hiclato de Doxiciclina, transferir a un matraz aforado de 25 ml, disolver en ácido clorhídrico 0,01 N y completar a volumen con el mismo solvente.

ROTULADO

Cuando el Hiclato de Doxiciclina esté destinado a la preparación de formas farmacéuticas inyectables, indicar en el rótulo que es estéril y apiretógena.

DOXORUBICINA, CLORHIDRATO DE



$C_{27}H_{29}NO_{11} \cdot HCl$ PM: 580,0 25316-40-9

Sinonimia - Clorhidrato de Adriamicina.

Definición - Clorhidrato de Doxorubicina es Clorhidrato de (8*S*-*cis*)-10-[(3-amino-2,3,6-trideoxi- α -*L*-lixo-hexopiranosil)oxi]-7,8,9,10-tetrahidro-6,8,11-trihidroxi-8-(hidroxiacetil)-1-metoxi-5,12-naftacenodiona. Debe contener no menos de 98,0 por ciento y no más de 102,0 por ciento de $C_{27}H_{29}NO_{11} \cdot HCl$, calculado sobre la sustancia anhidra y libre de solventes. Clorhidrato de Doxorubicina debe cumplir con las siguientes especificaciones.

Caracteres generales - Polvo cristalino rojo-anaranjado. Higroscópico. Soluble en agua; poco soluble en metanol.

Sustancias de referencia - Clorhidrato de Doxorubicina SR-FA. Clorhidrato de Epirubicina SR-FA.

CONSERVACIÓN

En envases herméticos.

ENSAYOS

Identificación

A - Absorción infrarroja <460>. En *fase sólida*.

B - Disolver 10 mg de Clorhidrato de Doxorubicina en 0,5 ml de ácido nítrico, agregar 0,5 ml de agua y calentar durante 2 minutos. Dejar enfriar y agregar 0,5 ml de nitrato de plata al 4,25 %: se debe formar un precipitado blanco.

Determinación del pH <250>

Entre 4,0 y 5,5, determinado sobre una solución preparada disolviendo 50 mg de Clorhidrato de Doxorubicina en 10 ml de agua libre de dióxido de carbono.

Determinación de agua <120>

Titulación volumétrica directa. No más de 4,0 %.

Sustancias relacionadas

[NOTA: preparar las soluciones inmediatamente antes de su uso].

Sistema cromatográfico, Fase móvil, Preparación muestra A y Aptitud del sistema - Proceder según se indica en *Valoración*.

Solución estándar - Pesar exactamente alrededor de 10 mg de Clorhidrato de Doxorubicina SR-FA y 10 mg de *Clorhidrato de Epirubicina*, transferir a un matraz aforado de 50 ml, disolver en *Fase móvil* y completar a volumen con *Fase móvil*. Transferir 10 ml de esta solución a un matraz aforado de 100 ml y completar a volumen con *Fase móvil*. Diluir 5 ml de esta solución a 20 ml con *Fase móvil*.

Solución muestra - Emplear la *Preparación muestra A*.

Procedimiento - Inyectar por separado en el cromatógrafo volúmenes iguales (aproximadamente 5 μ l) de la *Solución muestra* y la *Solución estándar*, registrar los cromatogramas y medir las respuestas de todos los picos: en el cromatograma obtenido a partir de la *Solución muestra*, ninguna impureza debe ser mayor a la respuesta del pico principal obtenido con la *Solución estándar* (0,5 %). Ignorar cualquier pico con una respuesta menor a 0,1 veces la respuesta del pico principal obtenido con la *Solución estándar* (0,05 %).

Límite de solventes residuales (acetona y alcohol)

Sistema cromatográfico - Emplear un equipo para cromatografía de gases con un detector de ionización a la llama y una columna de 2 m \times 4 mm rellena con 8 a 10 % de fase líquida compuesta de polietilenglicol (peso molecular aproximadamente 15.000) y un 2 % de hidróxido de potasio sobre soporte formado por tierra silícea para cromatografía de gases de granulometría entre 100 a 120 mesh, que ha sido calcinada a 900 °C mezclando diatomea con Na_2CO_3 [NOTA: la tierra silícea se lava con ácido, luego se lava con agua hasta neutralidad, pero no se lava con bases. La tierra silícea puede ser silanizada al tratarla con un agente como dime-tildiclorosilano para bloquear los grupos silanoles superficiales]. Mantener la columna a aproximadamente 60 °C. Se debe emplear helio como gas transportador.

Diluyente - Transferir 100 mg de dioxano a un matraz aforado de 100 ml, completar a volumen con agua y mezclar.

Solución estándar - Pesar exactamente alrededor de 200 mg de acetona, 300 mg de alcohol abso-

luto y 1 g de dioxano, transferir a un matraz aforado de 100 ml y mezclar. Completar a volumen con agua y mezclar. Transferir 5 ml de esta solución a un matraz aforado de 50 ml, completar a volumen con agua y mezclar. Esta solución contiene aproximadamente 0,2 mg de acetona, 0,3 mg de C_2H_5OH y 1 mg de dioxano por ml.

Solución muestra - Disolver aproximadamente 200 mg de Clorhidrato de doxorubicina en 3 ml (3,0 g) de *Diluyente*.

Aptitud del sistema (ver 100. *Cromatografía*) - Cromatografiar la *Solución estándar* y registrar las respuestas de los picos según se indica en *Procedimiento*: ajustar los parámetros operativos de modo tal que el tiempo de retención de dioxano sea aproximadamente 6 minutos; los tiempos de retención relativos deben ser aproximadamente de 0,2 para acetona, 0,5 para alcohol absoluto y 1,0 para dioxano; la resolución *R* entre dos picos adyacentes no debe ser menor de 2,0; el factor de asimetría para el pico de alcohol no debe ser mayor de 1,5; la desviación estándar relativa para inyecciones repetidas de los cocientes entre las respuestas de los picos de acetona y dioxano y entre las respuestas de los picos de alcohol y dioxano no debe ser mayor de 4,0 %.

Procedimiento - Inyectar por separado en el cromatógrafo, volúmenes iguales (aproximadamente 1 μ l) de la *Solución estándar* y la *Solución muestra*, registrar los cromatogramas y medir las respuestas de todos los picos. Calcular el porcentaje en peso de acetona (CH_3COCH_3) y alcohol absoluto (C_2H_5OH) en la porción de Clorhidrato de Doxorubicina en ensayo, por la fórmula siguiente:

$$100(C_a/C_d)(D_M/P_M)(R_M/R_E)$$

en la cual C_a es la concentración en mg por ml de acetona o alcohol absoluto en la *Solución estándar*; C_d es la concentración en mg por ml de dioxano en la *Solución estándar*; D_M es la cantidad total en mg de dioxano en la *Solución muestra*; P_M es la cantidad en mg de Clorhidrato de Doxorubicina en la *Solución muestra*, y R_M y R_E son los cocientes entre las respuestas de los picos de acetona o alcohol, según corresponda, y de dioxano obtenidos a partir de la *Solución muestra* y la *Solución estándar*, respectivamente: no debe contener más de 0,5 % de acetona y el total de acetona y alcohol no debe ser mayor de 2,5 %.

Ensayos de endotoxinas bacterianas <330>

Cuando en el rótulo se indique que el Clorhidrato de Doxorubicina esta destinado a la preparación de formas farmacéuticas parenterales, debe contener menos de 2,2 Unidades de Endotoxina por mg de Doxorubicina.

Ensayos de esterilidad <370>

Cuando en el rótulo se indique que el Clorhidrato de Doxorubicina esta destinado a la preparación de formas farmacéuticas parenterales, debe cumplir con los requisitos.

VALORACIÓN

[NOTA: preparar las soluciones inmediatamente antes de su uso].

Sistema cromatográfico - Emplear un equipo para cromatografía de líquidos con un detector ultravioleta ajustado a 254 nm y una columna de 25 cm \times 4 mm con fase estacionaria constituida por octadecilsilano totalmente recubierto, químicamente unido a partículas porosas de sílice de 5 μ m de diámetro. El caudal debe ser aproximadamente 1 ml por minuto.

Fase móvil - Acetonitrilo y una solución de laurilsulfato de sodio de aproximadamente 2,88 g/l y ácido fosfórico de aproximadamente 2,25 g/l (50:50). Hacer los ajustes necesarios (ver *Aptitud del sistema* en 100. *Cromatografía*).

Solución de resolución- Pesar exactamente alrededor de 10 mg de Clorhidrato de Doxorubicina SR-FA y 10 mg de *Clorhidrato de Epirubicina*, transferir a un matraz aforado de 50 ml, disolver en *Fase móvil* y completar a volumen con *Fase móvil*. Transferir 10 ml de esta solución a un matraz aforado de 100 ml y completar a volumen con *Fase móvil*.

Preparación estándar - Pesar exactamente alrededor de 50 mg de Clorhidrato de Doxorubicina SR-FA, transferir a un matraz aforado de 50 ml, disolver en *Fase móvil* y completar a volumen con *Fase móvil*. Transferir 10 ml de esta solución a un matraz aforado de 100 ml y completar a volumen con *Fase móvil*.

Preparación muestra A - Pesar exactamente alrededor de 50 mg de Clorhidrato de Doxorubicina, transferir a un matraz aforado de 50 ml, disolver en *Fase móvil* y completar a volumen con *Fase móvil*.

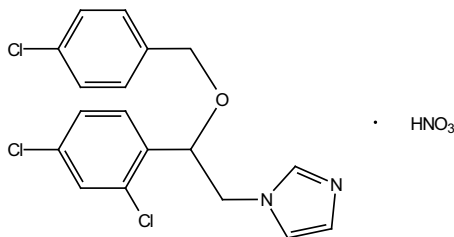
Preparación muestra B - Transferir 10 ml de *Preparación muestra A* a un matraz aforado de 100 ml, completar a volumen con *Fase móvil* y mezclar.

Aptitud del sistema (ver 100. *Cromatografía*) - Cromatografiar la *Solución de resolución* y registrar las respuestas de los picos según se indica en *Procedimiento*: la resolución *R* entre los picos de doxorubicina y epirubicina no debe ser menor de 2,0.

Procedimiento - Inyectar por separado en el cromatógrafo volúmenes iguales (aproximadamente 5 μ l) de la *Preparación muestra B* y la *Preparación estándar*, registrar los cromatogramas y medir las respuestas de los picos principales. Calcular la

cantidad de $C_{27}H_{29}NO_{11} \cdot HCl$ en la porción de Clorhidrato de Doxorubicina en ensayo.

ECONAZOL, NITRATO DE



$\text{C}_{18}\text{H}_{15}\text{Cl}_3\text{N}_2\text{O} \cdot \text{HNO}_3$ PM: 444,7 68797-31-9

Definición - Nitrate de Econazol es Mononitrato de (\pm) 1-[2-[(4-clorofenil)metoxi]-2-(2,4-diclorofenil)etil]-1*H*-imidazol. Debe contener no menos de 98,5 por ciento y no más de 101,0 por ciento de $\text{C}_{18}\text{H}_{15}\text{Cl}_3\text{N}_2\text{O} \cdot \text{HNO}_3$, calculado sobre la sustancia seca y debe cumplir con las siguientes especificaciones.

Caracteres generales - Polvo cristalino blanco o casi blanco. Soluble en metanol; moderadamente soluble en cloroformo; poco soluble en alcohol; muy poco soluble en agua y éter.

Sustancia de referencia - Nitrate de Econazol SR-FA.

CONSERVACIÓN

En envases inactínicos bien cerrados.

ENSAYOS

Identificación

A - Absorción infrarroja <460>. *En fase sólida.*

B - Absorción ultravioleta <470>

Solvente: ácido clorhídrico 0,1 N en metanol 1 en 10.

Concentración: 800 μg por ml.

C - Agitar 10 mg de Nitrate de Econazol con 5 ml de agua y enfriar la suspensión resultante con hielo. Mantener la suspensión fría, agregar 0,4 ml de solución de cloruro de potasio 1 en 10, 0,1 ml de difenilamina (SR) y, gota a gota con agitación, 5 ml de ácido sulfúrico: se debe producir un color azul intenso.

Determinación del punto de fusión <260>

Entre 162 y 166 °C, con descomposición.

Pérdida por secado <680>

Secar a 105 °C hasta peso constante: no debe perder más de 0,5 % de su peso.

Determinación del residuo de ignición <270>

No más de 0,1 %.

Pureza cromatográfica

Fase estacionaria - Emplear una placa para cromatografía en capa delgada (ver 100. *Cromatografía*) recubierta con gel de sílice para cromatografía, de 0,25 mm de espesor.

Fase móvil - Dioxano, tolueno e hidróxido de amonio 13,5 M (60:40:1).

Solución estándar - Disolver una cantidad exactamente pesada de Nitrate de Econazol SR-FA en metanol para obtener una solución de aproximadamente 75 μg por ml.

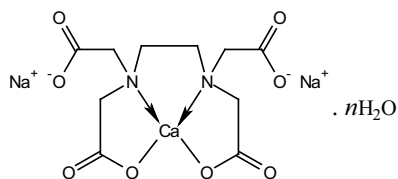
Solución muestra - Disolver una cantidad exactamente pesada de Nitrate de Econazol en metanol para obtener una solución de aproximadamente 20 mg por ml.

Procedimiento - Aplicar por separado sobre la placa 20 μl de la *Solución muestra* y 20 μl de la *Solución estándar*. Dejar secar las aplicaciones y desarrollar los cromatogramas hasta que el frente del solvente haya recorrido aproximadamente tres cuartas partes de la longitud de la placa. Retirar la placa de la cámara, marcar el frente del solvente y secar en una corriente de aire. Exponer la placa a vapores de yodo durante 1 hora y secar al aire hasta que el yodo se haya disipado: ninguna mancha secundaria en el cromatograma obtenido a partir de la *Solución muestra* debe ser mayor en tamaño o intensidad que la mancha principal obtenida con la *Solución estándar*; la suma de todas las manchas secundarias no debe ser mayor de 2,0 %.

VALORACIÓN

Pesar exactamente alrededor de 400 mg de Nitrate de Econazol, disolver en 50 ml de ácido acético glacial y titular con ácido perclórico 0,1 N (SV), determinando el punto final potenciométricamente, empleando un sistema de electrodos de vidrio-calomel. Realizar una determinación con un blanco y hacer las correcciones necesarias (ver 780. *Volumetría*). Cada ml de ácido perclórico 0,1 N equivale a 44,47 mg de $\text{C}_{18}\text{H}_{15}\text{Cl}_3\text{N}_2\text{O} \cdot \text{HNO}_3$.

EDETATO CÁLCICO DISÓDICO



$C_{10}H_{12}CaN_2Na_2O_8 \cdot nH_2O$ 23411-34-9
Anhidro PM: 374,3 62-33-9

Definición - Edetato Cálcico Disódico es Hidrato de [[N,N'-1,2-etanodilbis [N-(carboximetil)glicinato]](4-)-N,N',O,O',O'',O''']-calciano (2-) disódico. Es una mezcla de dihidrato y trihidrato de etilendiaminotetraacetato cálcico disódico (predominantemente el dihidrato). Debe contener no menos de 97,0 por ciento y no más de 102,0 por ciento de $C_{10}H_{12}CaN_2Na_2O_8$, calculado sobre la sustancia anhidra y debe cumplir con las siguientes especificaciones.

Caracteres generales - Polvo cristalino blanco o gránulos cristalinos blancos. Higroscópico e inodoro. Estable al aire. Fácilmente soluble en agua; prácticamente insoluble en alcohol y en éter.

Sustancia de referencia - Edetato Cálcico Disódico SR-FA.

CONSERVACIÓN

En envases de cierre perfecto.

ENSAYOS

Identificación

A - Absorción infrarroja <460>. *En suspensión*.

B - Una solución de Edetato Cálcico Disódico 1 en 20 debe responder al ensayo de *Oxalato* y al ensayo a la llama de *Sodio* <410>.

C - Agregar a 5 ml de agua 2 gotas de tiocianato de amonio (SR) y 2 gotas de cloruro férrico (SR). A esta solución de color rojo intenso agregar 50 mg de Edetato Cálcico Disódico y mezclar: debe desaparecer el color rojo intenso.

Determinación del pH <250>

Entre 6,5 y 8,0, determinado sobre una solución 1 en 5.

Determinación de agua <120>

Titulación volumétrica directa. No más de 13,0 %.

Límite de metales pesados <590>

Método II. No más de 0,002 %.

Límite de ácido nitrilotriacético

Sistema cromatográfico - Emplear un equipo para cromatografía de líquidos con un detector ultravioleta ajustado a 254 nm y una columna de 15 cm x 4,6 mm con fase estacionaria constituida por octilsilano químicamente unido a partículas porosas de sílice de 3 a 10 µm de diámetro. El caudal debe ser aproximadamente 2,0 ml por minuto.

Fase móvil - Agregar 10 ml de hidróxido de tetrabutylamonio a 200 ml de agua y ajustar a pH $7,5 \pm 0,1$ con ácido fosfórico 1 M. Transferir la solución a un matraz aforado de 1 litro, agregar 90 ml de metanol, completar a volumen con agua y mezclar. Filtrar y desgasificar (ver *Aptitud del sistema en 100. Cromatografía*).

Solución de nitrato cúprico - Preparar una solución de aproximadamente 10 mg por ml.

Solución madre del estándar - Pesar exactamente alrededor de 100 mg de ácido nitrilotriacético, transferir a un matraz aforado de 10 ml, agregar 0,5 ml de hidróxido de amonio y mezclar. Completar a volumen con agua y mezclar.

Solución de resolución - Pesar exactamente alrededor de 10 mg de Edetato Cálcico Disódico, transferir a un matraz aforado de 100 ml, agregar 100 µl de *Solución madre del estándar*, completar a volumen con *Solución de nitrato cúprico* y mezclar. Sonicar, si fuera necesario, para lograr una disolución completa.

Solución estándar - Pesar exactamente alrededor de 1,0 g de Edetato Cálcico Disódico SR-FA, transferir a un matraz aforado de 100 ml, agregar 100 µl de *Solución madre del estándar*, completar a volumen con *Solución de nitrato cúprico* y mezclar. Sonicar, si fuera necesario, para lograr una disolución completa.

Solución muestra - Pesar exactamente alrededor de 1,0 g de Edetato Cálcico Disódico, transferir a un matraz aforado de 100 ml, completar a volumen con *Solución de nitrato cúprico* y mezclar. Sonicar, si fuera necesario, para lograr una disolución completa.

Aptitud del sistema (ver 100. *Cromatografía*) - Cromatografiar la *Solución de resolución* y registrar las respuestas de los picos según se indica en *Procedimiento*: los tiempos de retención relativos deben ser aproximadamente 0,35 para el ácido nitrilotriacético, 0,65 para el ión cúprico y 1,0 para el edetato; la resolución *R* entre los picos de ácido nitrilotriacético y de cobre no debe ser menor de 3. Cromatografiar la *Solución estándar* y registrar las respuestas de los picos según se indica en *Procedimiento*: la desviación estándar relativa para inyecciones repetidas no debe ser mayor de 2,0 %.

Procedimiento - Inyectar por separado en el cromatógrafo volúmenes iguales (aproximadamente 50 μ l) de la *Solución estándar* y la *Solución muestra*, registrar los cromatogramas y medir las respuestas de los picos principales. La respuesta del pico del ácido nitrilotriacético en la *Solución muestra* no debe exceder la diferencia entre las respuestas de los picos del ácido nitrilotriacético obtenidas a partir de la *Solución estándar* y la *Solución muestra* (0,1 %).

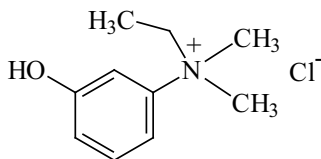
Sustancias quelantes de magnesio

Pesar exactamente alrededor de 1,0 g de Edetato Cálcico Disódico, transferir a un vaso de precipitados pequeño y disolver en 5 ml de agua. Agregar 5 ml de solución reguladora de amoníaco y cloruro de amonio (SR). Luego agregar a la solución reguladora 5 gotas de negro de eriocromo (SR) y titular con acetato de magnesio 0,10 M hasta la aparición de un color rojo intenso: no debe consumir más de 2,0 ml.

VALORACIÓN

Pesar exactamente alrededor de 1,2 g de Edetato Cálcico Disódico, transferir a un vaso de precipitados de 250 ml y disolver en 75 ml de agua. Agregar 25 ml de ácido acético 1 N, 1 ml de difenilcarbazona (SR) y titular lentamente con nitrato mercúrico 0,1 M (SV) hasta la primera aparición de color púrpura. Realizar una determinación con un blanco y hacer las correcciones necesarias (ver 780. *Volumetría*). Cada ml de nitrato mercúrico 0,1 M equivale a 37,43 mg de $C_{10}H_{12}CaN_2Na_2O_8$.

EDROFONIO, CLORURO DE



$C_{10}H_{16}ClNO$

PM: 201,7

116-38-1

Definición - Cloruro de Edrofonio es Cloruro de *N*-Etil-3-hidroxi-*N,N*-dimetilbenzaminio. Debe contener no menos de 98,0 por ciento y no más de 100,5 por ciento de $C_{10}H_{16}ClNO$, calculado sobre la sustancia seca y debe cumplir con las siguientes especificaciones.

Caracteres generales - Polvo cristalino blanco. Inodoro. Una solución al 10 % es prácticamente incolora. Muy soluble en agua; fácilmente soluble en alcohol; insoluble en cloroformo y éter.

Sustancia de referencia - Cloruro de Edrofonio SR-FA.

CONSERVACIÓN

En envases bien cerrados.

ENSAYOS

Identificación

A - Absorción infrarroja <460>. *En fase sólida.*

B - Debe responder a los ensayos para *Cloruro* <410>.

Determinación del punto de fusión <260>

Entre 165 y 170 °C; con descomposición.

Determinación del pH <250>

Entre 4,0 y 5,0; determinado sobre una solución 1 en 10.

Determinación del residuo de ignición <270>

No más de 0,1 %.

Límite de dimetilaminofenol

Pesar exactamente alrededor de 500 mg de Cloruro de Edrofonio, transferir a una ampolla de decantación y disolver en 5 ml de agua. Agregar 5 ml de solución reguladora de fosfato pH 8,0 (ver *Soluciones reguladoras en Reactivos y soluciones*) y agitar. Extraer con cinco porciones de 20 ml de cloroformo, transferir los extractos a un matraz aforado de 100 ml y completar a volumen con cloroformo: la absorbancia de esta solución (ver 470. *Espectrofotometría ultravioleta y visible*), en una celda de 1 cm, a 252 nm, con un espectrofotómetro,

no debe ser mayor que la de una solución de dimetilaminofenol 1 en 200.000 en cloroformo (0,1 %).

Límite de metales pesados <590>

Método I. Disolver 1,0 g de Cloruro de Edrofonio en 25 ml de agua. No más de 0,002 %.

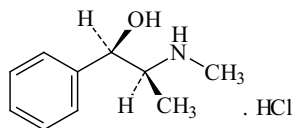
Pérdida por secado <680>

Secar al vacío sobre pentóxido de fósforo, durante 3 horas: no debe perder más de 0,5 % de su peso.

VALORACIÓN

Pesar exactamente alrededor de 175 mg de Cloruro de Edrofonio, disolver en 20 ml de ácido acético glacial y agregar 5,0 ml de acetato mercúrico (SR). Agregar una gota de cristal violeta (SR) y titular con ácido perclórico 0,1 N (SV). Realizar una determinación con un blanco y hacer las correcciones necesarias (ver 780. *Volumetría*). Cada ml de ácido perclórico 0,1 N equivale a 20,17 mg de $C_{10}H_{16}ClNO$.

EFEDRINA, CLORHIDRATO DE



$C_{10}H_{15}NO \cdot HCl$ PM: 201,7 50-98-6

Definición - Clorhidrato de Efedrina es Clorhidrato de α -[1-(Metilamino)etil] bencenometanol. Debe contener no menos de 98,0 por ciento y no más de 100,5 por ciento de $C_{10}H_{15}NO \cdot HCl$, calculado sobre la sustancia seca y debe cumplir con las siguientes especificaciones.

Caracteres generales - Polvo o cristales finos y blancos. Fácilmente soluble en agua; soluble en alcohol; insoluble en éter.

Sustancias de referencia - Sulfato de Efedrina SR-FA. Clorhidrato de Pseudoefedrina SR-FA

CONSERVACIÓN

En envases inactivos bien cerrados.

ENSAYOS

Identificación

A - Disolver 100 mg de Clorhidrato de Efedrina en 5 ml de agua, agregar 1 ml de una solución de carbonato de potasio 20 %, y extraer con 2 ml de cloroformo: el espectro de absorción infrarroja del extracto clorofórmico obtenido debe presentar máximos sólo a las mismas longitudes de onda que el de una preparación de Sulfato de Efedrina SR-FA tratada del mismo modo.

B - Una solución de Clorhidrato de Efedrina debe responder al ensayo para *Cloruro* <410>.

Determinación del punto de fusión <260>

Método I. Entre 217 y 220 °C.

Determinación de la rotación óptica <170>

Rotación específica: Entre $-33,0^\circ$ y $-35,5^\circ$.

Solución muestra: 50 mg por ml, en agua.

Acidez o alcalinidad

Disolver 1,0 g de Clorhidrato de Efedrina en 20 ml de agua y agregar 1 gota de rojo de metilo (SR). Si la solución es amarilla, no se deben consumir más de 0,10 ml de ácido sulfúrico 0,010 N para cambiarla a color rojo. Si la solución es rosada, no se deben consumir más de 0,20 ml de hidróxido de sodio 0,02 M para cambiarla a color amarillo.

Pérdida por secado <680>

Secar a 105° durante 3 horas: no debe perder más de 0,5 % de su peso.

Determinación del residuo de ignición <270>

No más de 0,1 %.

Sulfatos

Disolver 50 mg de Clorhidrato de Efedrina en 40 ml de agua y agregar 1 ml de ácido clorhídrico 3 M y 1 ml de cloruro de bario (SR): no se debe producir turbidez dentro de los 10 minutos.

Impurezas comunes <510>

Solución muestra y Solución estándar: emplear alcohol.

Fase móvil: alcohol isopropílico, hidróxido de amonio y cloroformo (80:15:5).

Revelador: 1, seguido de 4.

Impurezas orgánicas volátiles <520>

Método I.

Sustancias relacionadas

Sistema cromatográfico - Emplear un equipo para cromatografía de líquidos con un detector ultravioleta ajustado a 257 nm y una columna de 25 cm \times 4,6 mm con fase estacionaria constituida por grupos fenilo unidos químicamente a partículas de sílice porosa, de 3 μ m de diámetro. El caudal debe ser aproximadamente 1,0 ml por minuto.

Solución reguladora de pH 4,0 - Disolver 11,6 g de acetato de amonio en agua para obtener 1 litro de solución. Ajustar a pH 4,0 con ácido acético glacial y mezclar.

Fase móvil - Solución reguladora de pH 4,0 y metanol (94: 6).

Solución muestra - Disolver 75 mg de Clorhidrato de Efedrina en *Fase móvil* y diluir a 10 ml con el mismo solvente.

Solución estándar A - Transferir 2 ml de *Solución muestra* a un matraz aforado de 100 ml y completar a volumen con *Fase móvil*. Transferir 1 ml de esta solución y diluir a 10,0 ml con *Fase móvil*.

Solución estándar B - Disolver 5 mg de Clorhidrato de Efedrina y 5 mg de Clorhidrato de Pseudoefedrina SR-FA en *Fase móvil* y diluir a 50 ml con el mismo solvente.

Aptitud del sistema (ver 100. *Cromatografía*) - Cromatografiar la *Solución estándar B* y registrar las respuestas de los picos según se indica en *Procedimiento*: la resolución *R* entre los picos correspondientes a efedrina y clorhidrato de pseudoefedrina no debe ser menor de 2,0.

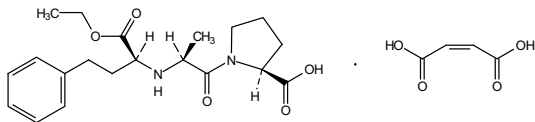
Procedimiento - Inyectar por separado en el cromatógrafo volúmenes iguales (aproximadamente 20 μ l) de la *Solución estándar A* y la *Solución*

muestra, registrar los cromatogramas y medir las respuestas de los picos principales. Los tiempos de retención relativos deben ser aproximadamente 1,1 para clorhidrato de pseudoefedrina y 1,4 para (-)-(1*R*)-1-hidroxi-1-fenilpropan-2-ona (impureza A). Calcular la cantidad de impureza A en el cromatograma obtenido con la *Solución muestra* multiplicando la respuesta del pico correspondiente por un factor de corrección de 0,4: la respuesta del pico de impureza A de la *Solución muestra* no debe ser mayor que el pico principal obtenido con la *Solución estándar A* (0,2 %). En el cromatograma obtenido a partir de la *Solución muestra*, ningún pico, a excepción del pico principal, debe presentar una respuesta mayor de 0,5 veces de la respuesta del pico principal obtenido con la *Solución estándar A* (0,1 %). La suma de las respuestas de todos los picos, a excepción del pico principal y del pico de impureza A, no debe ser mayor que 2,5 veces la respuesta del pico principal obtenido con la *Solución estándar A* (0,5 %). Ignorar cualquier pico con una respuesta menor de 0,25 veces la respuesta del pico principal en el cromatograma obtenido con la *Solución estándar A* (0,05 %).

VALORACIÓN

Pesar exactamente alrededor de 190 mg de Clorhidrato de Efedrina, disolver en 25 ml de ácido acético glacial y agregar 10 ml de acetato mercúrico (SR) y 2 gotas de cristal violeta (SR). Titular con ácido perclórico 0,1 N (SV) hasta un punto final verde esmeralda. Realizar una determinación con un blanco y hacer las correcciones necesarias (ver 780. *Volumetría*). Cada ml de ácido perclórico 0,1 N equivale a 20,17 mg de $C_{10}H_{15}NO \cdot HCl$.

ENALAPRIL, MALEATO DE



$C_{20}H_{28}N_2O_5 \cdot C_4H_4O_4$ PM: 492,5 76095-16-4

Definición - Maleato de Enalapril es (Z)-2-Butenodiato de (S)-1-[N-[1-(etoxicarbonil)-3-fenilpropil]-L-alanil]-L-prolina. Debe contener no menos de 98,0 por ciento y no más de 102,0 por ciento de $C_{20}H_{28}N_2O_5 \cdot C_4H_4O_4$, calculado sobre la sustancia seca y debe cumplir con las siguientes especificaciones.

Caracteres generales - Polvo cristalino casi blanco. Funde aproximadamente a 144 °C. Fácilmente soluble en dimetilformamida y metanol; soluble en alcohol; moderadamente soluble en agua; poco soluble en solventes orgánicos medianamente polares; prácticamente insoluble en solventes orgánicos no polares.

Presenta polimorfismo.

Sustancias de referencia - Maleato de Enalapril SR-FA. Enalaprilat SR-FA. Dicotopiperazina SR-FA. Imidazol SR-FA.

CONSERVACIÓN

En envases bien cerrados.

ENSAYOS

Identificación

A - Absorción infrarroja <460>. *En suspensión*.

B - Examinar los cromatogramas obtenidos *Sustancias Relacionadas*. El tiempo de retención del pico principal en el cromatograma obtenido a partir de la *Solución muestra* se debe corresponder con el obtenido con la *Solución aptitud del sistema*.

Determinación de la rotación óptica <170>

Rotación específica: Entre -41,0° y -43,5°.

Solución muestra: 10 mg por ml, en metanol.

Determinación del residuo de ignición <270>

No más de 0,2 %.

Sustancias relacionadas

Sistema cromatográfico - Emplear un equipo para cromatografía de líquidos con un detector ultravioleta ajustado a 210 nm y una columna de 12,5 cm × 4 mm con fase estacionaria constituida por octilsilano químicamente unido a partículas porosas de sílice de 5 µm de diámetro. Mantener la columna a 50 °C. El caudal debe ser aproximadamente 1,0 ml por minuto.

Solución de fosfato pH 2,0 - Transferir 140 mg de fosfato monobásico de potasio a un matraz aforado de 1 litro y disolver en aproximadamente 800 ml de agua. Ajustar a pH 2,0 con ácido fosfórico, completar a volumen con agua y mezclar.

Fase móvil - Solución de fosfato pH 2,0 y acetonitrilo (65:35). Agregar 1,44 g de dodecil sulfato de sodio por litro. Hacer los ajustes necesarios (ver *Aptitud del sistema* en 100. *Cromatografía*).

Solución mezcla - Preparar una solución que contenga aproximadamente 0,1 mg de Dicotopiperazina SR-FA, 0,1 mg de Enalaprilat SR-FA y 50µg de Imidazol SR-FA por ml en *Fase móvil*.

Solución aptitud del sistema - Pesar exactamente 50 mg de Maleato de Enalapril SR-FA, transferir a una matraz aforado de 10 ml, transferir 1 ml de *Solución mezcla*, completar a volumen con *Fase móvil* y mezclar.

Solución estándar - Pesar exactamente 50 mg de Maleato de Enalapril, transferir a un matraz aforado de 10 ml, completar a volumen con *Fase móvil* y mezclar.

Solución estándar diluida - Transferir 1 ml de *Solución estándar* a un matraz de 100 ml, completar con *Fase móvil* y mezclar. Transferir 1 ml de esta solución a un matraz aforado de 10 ml, agregar 1 ml de *Solución mezcla*, completar a volumen con *Fase móvil* y mezclar.

Solución muestra - Pesar exactamente alrededor de 50 mg de Maleato de Enalapril, transferir a un matraz aforado de 10 ml, completar a volumen con *Fase móvil* y mezclar.

Aptitud del sistema (ver 100. *Cromatografía*) - Cromatografiar la *Solución de aptitud del sistema* y registrar las respuestas de los picos según se indica en *Procedimiento*: la resolución *R* entre los picos de imidazol y enalaprilat no debe ser menor de 1,5; los tiempos de retención relativos al pico de enalapril deben ser aproximadamente 0,11 para el ácido maleico, 0,26 para el imidazol, 0,31 para el enalaprilat, 0,54 para la dicotopiperazina y 2,33 para el ciclohexil análogo del enalapril. Cromatografiar la *Solución estándar diluida* y registrar las respuestas de todos los picos según se indica en *Procedimiento*: la desviación estándar relativa para inyecciones repetidas para cada pico no debe ser mayor de 5,0 %.

Procedimiento - Inyectar por separado en el cromatógrafo volúmenes iguales (aproximadamente 20 µl) de la *Solución estándar diluida* y *Solución muestra*, registrar los cromatogramas y medir las respuestas de todos los picos. Ignorar la respuesta obtenida debida al ácido maleico.

Identificar las impurezas presentes según los tiempos de retención relativos y calcular los porcentajes de Imidazol, Enalaprilat y Dicotopiperazina en

la porción de Maleato de Enalapril en ensayo con respecto a las respuestas de los picos de la *Solución estándar diluida*. Calcular el porcentaje de cualquier otra impureza en la porción de Maleato de Enalapril en ensayo con respecto a la respuesta del pico de enalapril de la *Solución estándar diluida*.

<i>Límites</i>	
Imidazol	≤ 0,1 %
Enalaprilat	≤ 0,2 %
Dicetopiperazina	≤ 0,2 %
Ciclohexil análogo de enalapril	≤ 0,3 %
Sustancias relacionadas desconocidas	≤ 0,1 %
Sustancias relacionadas totales	≤ 1,0 %

Límite de metales pesados <590>

Método II. No más de 0,001 %.

Pérdida por secado <680>

Secar al vacío, a una presión no mayor de 5 mm Hg, a 60 °C durante 2 horas: no debe perder más de 1,0 % de su peso.

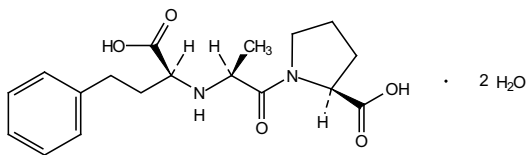
Impurezas orgánicas volátiles <520>

Método II.

VALORACIÓN

Pesar exactamente alrededor de 100 mg de Maleato de Enalapril, transferir a un recipiente apropiado y disolver en 30 ml de agua libre de dióxido de carbono. Titular con hidróxido de sodio 0,1 N (SV), determinando el punto final potenciométricamente (ver 780. *Volumetría*). Leer el volumen agregado en el segundo punto de inflexión. Cada ml de hidróxido de sodio 0,1 N equivale a 16,42 mg de $C_{20}H_{28}N_2O_5 \cdot C_4H_4O_4$.

ENALAPRILAT



$C_{18}H_{24}N_2O_5 \cdot 2H_2O$ PM: 384,4 84680-54-6

Sinonimia - Enalaprilato.

Definición - Enalaprilat es (S)-1-[N-(1-Carboxi-3-fenilpropil)-L-alanil]-L-prolina, dihidrato. Debe contener no menos de 98,0 por ciento y no más de 101,0 por ciento de $C_{18}H_{24}N_2O_5$, calculado sobre la sustancia anhidra y debe cumplir con las siguientes especificaciones.

Caracteres generales - Polvo cristalino blanco o casi blanco. Higroscópico. Moderadamente soluble en dimetilformamida y metanol; poco soluble en agua y alcohol isopropílico; muy poco soluble en acetona, alcohol y hexano; prácticamente insoluble en acetonitrilo y cloroformo.

Sustancia de referencia - Enalaprilat SR-FA.

CONSERVACIÓN

En envases bien cerrados.

ENSAYOS

Identificación

A - Absorción infrarroja <460>. *En fase sólida.*

B - Examinar los cromatogramas obtenidos en *Valoración*. El tiempo de retención del pico principal en el cromatograma obtenido a partir de la *Preparación muestra* se debe corresponder con el obtenido con la *Preparación estándar*.

Determinación de la rotación óptica <170>

Rotación específica: Entre $-53,0^\circ$ y $-56,0^\circ$.

Solución muestra: 10 mg por ml, en metanol.

Determinación de agua <120>

Titulación volumétrica directa. Entre 7,0 y 11,0 %.

Determinación del residuo de ignición <270>

No más de 0,2 %.

Límite de metales pesados <590>

Método II. No más de 0,002 %.

VALORACIÓN

Sistema cromatográfico - Emplear un equipo para cromatografía de líquidos con un detector ultravioleta ajustado a 210 nm y una columna de

15 cm \times 4,6 mm con fase estacionaria constituida por octadecilsilano químicamente unido a partículas porosas de sílice de 4 μ m de diámetro. Mantener la columna a aproximadamente 70 °C. El caudal debe ser aproximadamente 1,5 ml por minuto.

Solución reguladora de pH 3 - Disolver 1,36 g de fosfato monobásico de potasio en 950 ml de agua, ajustar a $pH\ 3,0 \pm 0,1$ con ácido fosfórico, diluir a 1 litro con agua y mezclar.

Mezcla solvente - Acetonitrilo, metanol y *Solución reguladora de pH 3* (2:2:1). Ajustar con ácido fosfórico a $pH\ 3,0 \pm 0,1$ y mezclar.

Diluyente - *Solución reguladora de pH 3* y *Mezcla solvente* (92:8). Filtrar.

Fase móvil - *Solución reguladora de pH 3* y *Mezcla solvente* (85:15). Filtrar y desgasificar. Hacer los ajustes necesarios (ver *Aptitud del sistema* en 100. *Cromatografía*).

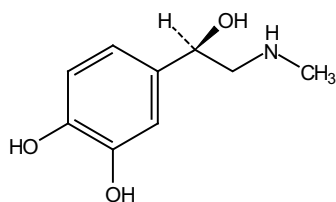
Preparación estándar - Disolver una cantidad exactamente pesada de Enalaprilat SR-FA en *Diluyente* para obtener una solución de aproximadamente 0,3 mg por ml. [NOTA: emplear esta solución dentro de un período de 24 horas].

Preparación muestra - Pesar exactamente alrededor de 30 mg de Enalaprilat, transferir a un matraz aforado de 100 ml, disolver con *Diluyente*, completar a volumen con el mismo solvente y mezclar.

Aptitud del sistema (ver 100. *Cromatografía*) - Cromatografiar la *Preparación estándar* y registrar las respuestas de los picos según se indica en *Procedimiento*: la eficiencia de la columna determinada a partir del pico de enalaprilat no debe ser menor de 500 platos teóricos; el factor de asimetría para el pico de enalaprilat no debe ser mayor de 1,7; la desviación estándar relativa para inyecciones repetidas no debe ser mayor de 1,0 %.

Procedimiento - Inyectar por separado en el cromatógrafo volúmenes iguales (aproximadamente 20 μ l) de la *Preparación estándar* y la *Preparación muestra*, registrar los cromatogramas y medir las respuestas de los picos principales. Calcular la cantidad de $C_{18}H_{24}N_2O_5$ en la porción de Enalaprilat en ensayo.

EPINEFRINA



$C_9H_{13}NO_3$

PM: 183,2

51-43-4

Sinonimia - Adrenalina.

Definición - Epinefrina es (*R*)-4-[1-Hidroxi-2-(metilamino)-etil-1,2-bencenodiol. Debe contener no menos de 97,0 por ciento y no más de 100,5 por ciento de $C_9H_{13}NO_3$, calculado sobre la sustancia seca y debe cumplir con las siguientes especificaciones.

Caracteres generales - Gránulos o polvo microcristalino de color blanco. Por exposición a la luz y al aire se oscurece gradualmente. Con ácidos forma sales fácilmente solubles en agua; la base se recupera por adición de amoníaco o carbonatos alcalinos. Sus soluciones son alcalinas al tornasol. Muy poco soluble en agua y alcohol; insoluble en éter, cloroformo y en aceites fijos y volátiles.

Sustancia de referencia - Tartrato Ácido de Epinefrina SR-FA.

CONSERVACIÓN

En envases inactivos de cierre perfecto.

ENSAYOS

Identificación

A 5 ml de solución reguladora de ftalato ácido pH 4,0 (ver *Soluciones reguladoras en Reactivos y soluciones*) agregar 0,5 ml de una solución de Epinefrina 1 en 1.000 ligeramente ácida y 1,0 ml de iodo 0,1 N. Mezclar y dejar reposar durante 5 minutos. Agregar 2 ml de solución de tiosulfato de sodio 1 en 40: se debe desarrollar un color rojo intenso.

Determinación de la rotación óptica <170>

Rotación específica: Entre $-50,0^\circ$ y $-53,5^\circ$.

Solución muestra: 20 mg por ml, en ácido clorhídrico 0,6 N.

Pérdida por secado <680>

Secar al vacío sobre gel de sílice durante 18 horas: no debe perder más de 2,0 % de su peso.

Determinación del residuo de ignición <270>

Inapreciable; determinado sobre 100 mg.

Límite de adrenalona

Disolver 50,0 mg de Epinefrina en ácido clorhídrico 0,01 M y diluir hasta 25,0 ml con el mismo solvente. La absorbancia de la solución medida a 310 nm no debe ser mayor de 0,10 (ver 470. *Espectroscopia ultravioleta y visible*).

Límite de norepinefrina

Fase estacionaria - Emplear una placa para cromatografía en capa delgada (ver 100. *Cromatografía*) recubierta con gel de sílice para cromatografía con indicador de fluorescencia, de 0,25 mm de espesor.

Fase móvil - Cloruro de metileno, acetona y ácido fórmico anhidro (50:50:0,5).

Solución muestra - Disolver 250 mg de Epinefrina en agua y diluir a 10 ml con el mismo solvente. [NOTA: preparar la solución inmediatamente antes de emplear].

Solución estándar A - Disolver 12,5 mg de Tartrato Ácido de Epinefrina SR-FA en agua y diluir hasta 10 ml con el mismo solvente. [NOTA: preparar la solución inmediatamente antes de emplear].

Solución estándar B - Diluir 2 ml de la *Solución estándar A* a 10 ml con agua.

Solución estándar C - Mezclar 2 ml de *Solución muestra* y 2 ml de *Solución estándar B*.

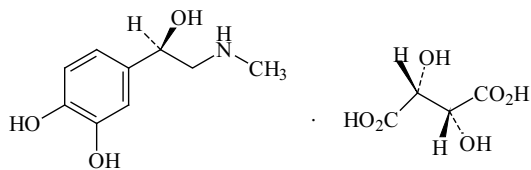
Revelador - Metanol, etilendiamina y solución de ferricianuro de potasio al 5 % (8:2:2).

Procedimiento - Aplicar por separado sobre la placa, en bandas de 20 mm por 2 mm, 6 μ l de *Solución muestra*, 6 μ l de *Solución estándar A*, 6 μ l de *Solución estándar B* y 12 μ l de *Solución estándar C*. Dejar secar las aplicaciones y pulverizar sobre las bandas con una solución saturada de bicarbonato de sodio. Dejar secar la placa al aire y pulverizar sobre las bandas dos veces con anhídrido acético, secando entre las dos pulverizaciones. Calentar a 50°C durante 90 minutos y desarrollar los cromatogramas hasta que el frente del solvente haya recorrido aproximadamente tres cuartas partes de la longitud de la placa. Retirar la placa de la cámara, marcar el frente del solvente y dejar secar al aire. Pulverizar sobre la placa con *Revelador*, calentar a 60°C durante 10 minutos y examinar bajo luz ultravioleta a 254 y 366 nm: en el cromatograma obtenido a partir de la *Solución muestra*, ninguna banda entre las dos bandas de mayor intensidad, debe ser más intensa que la banda correspondiente a la obtenida con la *Solución estándar B* (1,0 %). El ensayo sólo es válido si el cromatograma obtenido con la *Solución estándar C* presenta las dos manchas más intensas completamente separadas y entre ellas hay una banda que se corresponde con la de la *Solución estándar A*.

VALORACIÓN

Pesar exactamente alrededor de 300 mg de Epinefrina y disolver en 50 ml de ácido acético glacial, calentando ligeramente si fuera necesario para favorecer la disolución. Agregar cristal violeta (SR) y titular con ácido perclórico 0,1 N (SV). Realizar una determinación con un blanco y hacer las correcciones necesarias (ver 780. *Volumetría*). Cada ml de ácido perclórico 0,1 N equivale a 18,32 mg de $C_9H_{13}NO_3$.

EPINEFRINA, TARTRATO ÁCIDO DE



$C_{13}H_{19}NO_9$

P.M: 333,3

51-42-3

Sinonimias - Epinefrina, Bitartrato. Adrenalina, Bitartrato. Adrenalina, Tartrato Ácido.

Definición - Tartrato Ácido de Epinefrina es la Sal ácida de tartrato de (*R*)-4-[1-hidroxi-2-(metilamino)etil]-1,2-bencenodiol. Debe contener no menos de 95,0 por ciento y no más de 101,0 por ciento de $C_{13}H_{19}NO_9$, calculado sobre la sustancia seca y debe cumplir con las siguientes especificaciones.

Caracteres generales - Polvo cristalino blanco o blanco grisáceo. Fácilmente soluble en agua; poco soluble en alcohol; prácticamente insoluble en éter.

Sustancia de referencia - Tartrato Ácido de Epinefrina SR-FA.

CONSERVACIÓN

En envases inactivos herméticos.

ENSAYOS

Identificación

A - Absorción infrarroja <460>. *En fase sólida.* Pesar exactamente alrededor de 2 g de Tartrato Ácido de Epinefrina, disolver en 20 ml de una solución de aproximadamente 5 g por ml de metabisulfito de sodio y agregar amoníaco hasta reacción alcalina. Colocar en baño de hielo durante 1 hora y luego filtrar. Reservar el filtrado para el ensayo de *Identificación C*. Lavar el filtrado con tres porciones de 2 ml de agua, luego con 5 ml de alcohol y finalmente con 5 ml de éter y desecar al vacío durante 3 horas: el espectro de absorción infrarrojo del precipitado obtenido (epinefrina base) debe presentar máximos sólo a las mismas longitudes de onda que el de una preparación similar de Tartrato Ácido de Epinefrina SR-FA.

B - Absorción ultravioleta <470>

Solvente: ácido clorhídrico 0,01 M.

Concentración: 50 µg por ml.

Las absorvidades a 279 nm deben estar comprendidas entre 79 y 85.

C - 0,2 ml del filtrado obtenido en el ensayo de *Identificación A* debe responder al ensayo para Tartrato en <410>.

Determinación de la rotación óptica <170>

Rotación específica: Entre -50° y -54° .

Solución muestra: con el precipitado obtenido en el ensayo de *Identificación A*, se prepara una solución de aproximadamente 20 mg por ml con ácido clorhídrico 0,5 M

Límite de adrenalona

Disolver 50,0 mg de Tartrato Ácido de Epinefrina en ácido clorhídrico 0,01 M y diluir hasta 25,0 ml con el mismo solvente. La absorbancia de la solución medida a 310 nm no debe ser mayor de 0,10 (ver 470. *Espectroscopia ultravioleta y visible*).

Límite de norepinefrina

Fase estacionaria - Emplear una placa para cromatografía en capa delgada (ver 100. *Cromatografía*) recubierta con gel de sílice para cromatografía con indicador de fluorescencia, de 0,25 mm de espesor.

Fase móvil - Cloruro de metileno, acetona y ácido fórmico anhidro (50:50:0,5).

Solución muestra - Disolver 250 mg de Tartrato Ácido de Epinefrina en agua y diluir a 10 ml con el mismo solvente. [NOTA: preparar la solución inmediatamente antes de emplear].

Solución estándar A - Disolver 12,5 mg de Tartrato Ácido de Epinefrina SR-FA en agua y diluir hasta 10 ml con el mismo solvente. [NOTA: preparar la solución inmediatamente antes de emplear].

Solución estándar B - Diluir 2 ml de la *Solución estándar A* a 10 ml con agua.

Solución estándar C - Mezclar 2 ml de *Solución muestra* y 2 ml de *Solución estándar B*.

Revelador - Metanol, etilendiamina y solución de ferricianuro de potasio al 5 % (8:2:2).

Procedimiento - Aplicar por separado sobre la placa, en bandas de 20 mm por 2 mm, 6 µl de *Solución muestra*, 6 µl de *Solución estándar A*, 6 µl de *Solución estándar B* y 12 µl de *Solución estándar C*. Dejar secar las aplicaciones y pulverizar sobre las bandas con una solución saturada de bicarbonato de sodio. Dejar secar la placa al aire y pulverizar sobre las bandas dos veces con anhídrido acético, secando entre las dos pulverizaciones. Calentar a 50 °C durante 90 minutos y desarrollar los cromatogramas hasta que el frente del solvente haya recorrido aproximadamente tres cuartas partes de la longitud de la placa. Retirar la placa de la cámara, marcar el frente del solvente y dejar secar al aire. Pulverizar sobre la placa con *Revelador*, calentar a 60 °C durante 10 minutos y examinar bajo luz ultravioleta a 254 y 366 nm: en el cromatograma obteni-

do a partir de la *Solución muestra*, ninguna banda entre las dos bandas de mayor intensidad, debe ser más intensa que la banda correspondiente a la obtenida con la *Solución estándar B* (1,0 %). El ensayo sólo es válido si el cromatograma obtenido con la *Solución estándar C* presenta las dos manchas más intensas completamente separadas y entre ellas hay una banda que se corresponde con la de la *Solución estándar A*.

Pérdida por secado <680>

Secar al vacío durante 18 horas: no debe perder más de 0,5 % de su peso.

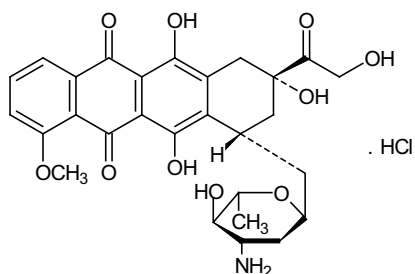
Determinación de residuo de ignición <170>

No más de 0,1 %.

VALORACIÓN

Pesar exactamente alrededor de 300 mg de Tartrato Ácido de Epinefrina, disolver en 50 ml de ácido acético anhidro, calentar ligeramente si es necesario. Titular con ácido perclórico 0,1 M empleando 0,1 ml de solución violeta cristal como indicador, hasta que se obtenga un color azul verdoso. Realizar una determinación con un blanco y hacer las correcciones necesarias (ver 780. *Volumetría*). Cada ml de ácido perclórico 0,1 M equivale a 33,33 mg de $C_{13}H_{19}NO_9$.

EPIRUBICINA, CLORHIDRATO DE



$C_{27}H_{29}NO_{11} \cdot HCl$ PM: 580,0 56390-09-1

Definición - Clorhidrato de Epirubicina es Clorhidrato de (8*S*-*cis*)-10-[(3-amino-2,3,6-trideoxi- α -*L*-arabino-hexopiranosil)oxi]-7,8,9,10-tetrahidro-6,8,11-trihidroxi-8-(hidroxiacetil)-1-metoxi-5,12-naftacenodiona. Es obtenida por transformación química de una sustancia producida por *Streptomyces peucetius*. Debe contener no menos de 97,0 por ciento y no más de 102,0 por ciento de $C_{27}H_{29}NO_{11} \cdot HCl$, calculado sobre la sustancia anhidra y debe cumplir con las siguientes especificaciones.

Caracteres generales - Polvo rojo-anaranjado. Soluble en agua y metanol; poco soluble en alcohol absoluto; prácticamente insoluble en acetona.

Sustancia de referencia - Clorhidrato de Epirubicina SR-FA.

CONSERVACIÓN

En envases inactivos de cierre perfecto, en un refrigerador.

Precaución - Evitar el contacto y su inhalación.

ENSAYOS

Identificación

A - Absorción infrarroja <460>. *En fase sólida.*

B - Examinar los cromatogramas obtenidos en *Valoración*. El tiempo de retención del pico principal en el cromatograma obtenido a partir de la *Preparación muestra* se debe corresponder con el obtenido en la *Preparación estándar*.

C - Disolver aproximadamente 10 mg de Clorhidrato de Epirubicina en 0,5 ml de ácido nítrico, agregar 0,5 ml de agua y calentar a la llama durante 2 minutos. Dejar enfriar y agregar 0,5 ml de nitrato de plata al 42,5 %: se debe formar un precipitado blanco.

Determinación del pH <250>

Entre 4,0 y 5,5; determinado sobre una solución de aproximadamente 5 mg por ml en agua libre de dióxido de carbono.

Determinación de agua <120>

Titulación volumétrica directa. No más de 4,0 %; determinado sobre 100 mg.

Sustancias relacionadas

Sistema cromatográfico, Fase móvil y Solución de resolución - Proceder según se indica en *Valoración*.

Solución muestra - Emplear la *Preparación muestra* preparada según se indica en *Valoración*.

Solución estándar A - Diluir 1,0 ml de *Solución muestra* a 100 ml con *Fase móvil*.

Solución estándar B - Disolver 10 mg de *Clorhidrato de Doxorubicina* en una mezcla de 5 ml de agua y 5 ml de ácido fosfórico al 87 % p/p. Dejar reposar durante 30 minutos y ajustar a pH 2,6 con hidróxido de sodio al 8,0 % p/v. Agregar 15 ml de acetonitrilo, 10 ml de metanol y mezclar.

Aptitud del sistema (ver 100. *Cromatografía*) - Cromatografiar la *Solución de resolución* y registrar las respuestas de los picos según se indica en *Procedimiento*: la resolución *R* entre los picos de epirubicina y doxorubicina no debe ser menor de 2,0. Cromatografiar la *Solución estándar B* y registrar las respuestas de los picos según se indica en *Procedimiento*: [NOTA: considerar que el segundo pico principal en el cromatograma obtenido a partir de la *Solución estándar B* corresponde a doxorubicinona] el tiempo de retención para el pico de epirubicina debe ser aproximadamente 9,5 minutos; los tiempos de retención relativos al pico de epirubicina son aproximadamente los indicados en la siguiente tabla:

Nombre	Tiempo de retención relativo
(8 <i>S</i> ,10 <i>S</i>)-6,8,10,11-tetrahidroxi-8-(hidroxiacetil)-1-metoxi-7,8,9,10-tetrahidrotetraceno-5,12-diona (Doxorubicinona)	0,3
(8 <i>S</i> ,10 <i>S</i>)-8-acetil-6,8,10,11-tetrahidroxi-1-metoxi-7,8,9,10-tetrahidrotetraceno-5,12-diona (Daunorubicinona)	0,4
Doxorubicina	0,8
(8 <i>S</i> ,10 <i>S</i>)-10-[(3-amino-2,3,6-trideoxi- α - <i>L</i> -lyxo-hexopiranosil)oxi]-6,8,11-trihidroxi-8-[(1 <i>R</i> <i>S</i>)-1-hidroxi-etil]-1-metoxi-7,8,9,10-tetrahidrotetraceno-5,12-diona (dihidrodaunorubicina) y epímero	1,1
Daunorubicina	1,5
(8 <i>S</i> ,10 <i>S</i>)-8-acetil-10-[(3-amino-2,3,6-trideoxi- α - <i>L</i> -arabino-hexopiranosil)oxi]-6,8,11-trihidroxi-1-metoxi-7,8,9,10-tetrahidrotetraceno-5,12-diona (epi-daunorubicina)	1,7

8,8'-[(2*R*,4*R*)-4-hidroxi-2-(hidroximetil)-1,3-dioxolan-2,4-diil]bis[(8*S*,10*S*)-10-[(3-amino-2,3,6-trideoxi- α -*L*-arabino-hexopiranosil)oxi]-6,8,11-trihidroxi-1-metoxi-7,8,9,10-tetrahidrotetraceno-5,12-diona (dímero de epirubicina)]

2,1

Procedimiento - Inyectar por separado en el cromatógrafo volúmenes iguales (aproximadamente 10 μ l) de la *Solución estándar A* y la *Solución muestra*. Registrar los cromatogramas durante al menos 3,5 veces el tiempo de retención del pico de epirubicina en la *Solución muestra* y medir las respuestas de todos los picos. [NOTA: para el cálculo del contenido multiplicar la respuesta del pico de doxorubicina por 0,7]. En el cromatograma obtenido a partir de la *Solución muestra*, la respuesta del pico correspondiente a doxorubicina no debe ser mayor a la respuesta del pico principal obtenido con la *Solución estándar A* (1,0 %); la respuesta del pico correspondiente a doxorubicina no debe ser mayor a la respuesta del pico principal obtenido con la *Solución estándar A* (1,0 %); ninguna otra impureza individual debe ser mayor a 0,5 veces la respuesta del pico principal obtenido con la *Solución estándar A* (0,5 %); y la suma de todas las impurezas no debe ser mayor a dos veces la respuesta del pico principal obtenido con la *Solución estándar A* (2,0 %). Ignorar cualquier pico con una respuesta menor a 0,05 veces la respuesta del pico principal obtenido con la *Solución estándar A* (0,05 %).

Ensayo de endotoxinas bacterianas <330>

Cuando en el rótulo se indique que Clorhidrato de Epirubicina está destinado a la preparación de formas farmacéuticas de administración parenteral, no debe contener más de 1,1 Unidades de Endotoxinas por mg de Clorhidrato de Epirubicina.

VALORACIÓN

Sistema cromatográfico - Emplear un equipo para cromatografía de líquidos con un detector ultravioleta ajustado a 254 nm y una columna de 25 cm \times 4,6 mm con fase estacionaria constituida por trimetilsilano químicamente unido a partículas porosas de sílice de 6 μ m de diámetro. Mantener la columna a 35 °C. El caudal debe ser aproximadamente 2,5 ml por minuto.

Solución de laurilsulfato de sodio y ácido fosfórico - Preparar una solución que contenga 0,37 % p/v de laurilsulfato de sodio y 2,8 % p/v de ácido fosfórico diluido 2 M.

Fase móvil - *Solución de laurilsulfato de sodio y ácido fosfórico*, acetonitrilo y metanol (54:29:17). Hacer los ajustes necesarios (ver *Aptitud del sistema* en 100. *Cromatografía*).

Solución de resolución - Disolver 10 mg de Clorhidrato de Epirubicina SR-FA y 10 mg de Clorhidrato de Doxorubicina en *Fase móvil*, transferir a un matraz aforado de 100 ml y completar a volumen con *Fase móvil*.

Preparación estándar - Pesar exactamente alrededor de 25 mg de Clorhidrato de Epirubicina SR-FA y transferir a un matraz aforado de 25 ml. Disolver en *Fase móvil*, completar a volumen con *Fase móvil* y mezclar.

Preparación muestra - Pesar exactamente alrededor de 25 mg de Clorhidrato de Epirubicina y transferir a un matraz aforado de 25 ml. Disolver en *Fase móvil*, completar a volumen con *Fase móvil* y mezclar.

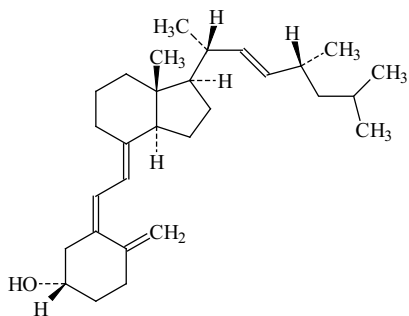
Aptitud del sistema (ver 100. *Cromatografía*) - Cromatografiar la *Solución de resolución* y registrar las respuestas de los picos según se indica en *Procedimiento*: la resolución *R* entre los picos de epirubicina y doxorubicina no debe ser menor de 2,0.

Procedimiento - Inyectar por separado en el cromatógrafo volúmenes iguales (aproximadamente 10 μ l) de la *Preparación estándar* y la *Preparación muestra*, registrar los cromatogramas y medir las respuestas de los picos principales. Calcular la cantidad de C₂₇H₂₉NO₁₁·HCl en la porción de Clorhidrato de Epirubicina en ensayo.

ROTULADO

Cuando Clorhidrato de Epirubicina esté destinado a la preparación de formas farmacéuticas de administración parenteral indicar en el rótulo que está libre de endotoxinas.

ERGOCALCIFEROL



$C_{28}H_{44}O$ PM: 396,7 50-14-6

Sinonimias - Calciferol. Vitamina D_2 .

Definición - Ergocalciferol es (3 β ,5Z,7E, 22E)-9,10-Secoergosta-5,7,10(19),22-tetraen-3-ol. Debe contener no menos de 97,0 por ciento y no más de 103,0 por ciento de $C_{28}H_{44}O$ y debe cumplir con las siguientes especificaciones.

Caracteres generales - Cristales blancos, inodoros. Se altera por exposición a la luz, al aire y al calor. Soluble en alcohol, cloroformo, éter y en aceites grasos; insoluble en agua.

Sustancias de referencia - Ergocalciferol SR-FA. Vitamina D para Aptitud del Sistema de Valoración SR-FA.

CONSERVACIÓN

En envases inactínicos herméticos, bajo nitrógeno y en un sitio fresco.

ENSAYOS

Identificación

A - Absorción infrarroja <460>. *En fase sólida.* Registrar el espectro entre 2 y 12 μ m.

B - Absorción ultravioleta <470>

Solvente: alcohol.

Concentración: 10 μ g por ml.

Las absortividades a 265 nm, calculada sobre la sustancia seca, no deben diferir en más de 3,0 %.

C - Disolver aproximadamente 0,5 mg de Ergocalciferol en 5 ml de cloroformo, agregar 0,3 ml de anhídrido acético y 0,1 ml de ácido sulfúrico y agitar vigorosamente: se debe producir un color rojo brillante que rápidamente se torna violeta y luego cambia de azul a verde.

Determinación del punto de fusión <260>

Método I. Colocar la muestra en un envase cerrado y enfriarla a 10 °C o a una temperatura

inferior, durante no menos de 2 horas. Sin pulverización previa, cargar el material enfriado en un tubo capilar, luego colocar de inmediato el tubo capilar cargado en un desecador al vacío y secar a una presión que no exceda los 20 mm Hg durante 3 horas. Inmediatamente después de retirar el desecador, sellar a la llama el extremo abierto del tubo y proceder lo antes posible con la determinación del punto de fusión del siguiente modo: calentar el baño hasta alcanzar una temperatura de 10 ± 1 °C por debajo del punto de fusión esperado, luego introducir el tubo cargado y calentar a una velocidad de ascenso de $3,0 \pm 0,5$ °C por minuto hasta completar la fusión. Si el tamaño de partícula del material es demasiado grande para el capilar, enfriar previamente la muestra como se indicó anteriormente. Luego, aplicando la menor presión posible, romper cuidadosamente las partículas a un tamaño apropiado para que entren en el capilar. Debe fundir entre 115 y 119 °C.

Determinación de la rotación óptica <170>

Rotación específica: Entre +103° y +106°.

Solución muestra: 15 mg por ml, en alcohol.

[NOTA: preparar la solución rápidamente, empleando Ergocalciferol de un envase que lleve abierto no más de 30 minutos y proceder a la determinación dentro de los 30 minutos posteriores a la preparación de la solución.]

Sustancias reductoras

A 10 ml de una solución de Ergosterol en alcohol absoluto 1 en 100, agregar 0,5 ml de una solución de azul de tetrazolio (SR). Luego agregar 0,5 ml de una solución de hidróxido de tetrametilamonio (SR) en alcohol absoluto 1 en 10. Dejar reposar la mezcla durante exactamente 5 minutos y luego agregar 1 ml de ácido acético glacial. Preparar un blanco tratando 10 ml de alcohol absoluto del mismo modo. Determinar la absorbancia de la solución a 525 nm, con un espectrofotómetro apropiado, contra el blanco: la absorbancia no debe ser mayor que la obtenida a partir de una solución de aproximadamente 0,2 μ g por ml de hidroquinona en alcohol absoluto, tratado de forma similar.

Impurezas orgánicas volátiles <520>

Método III.

Solvente: dimetilsulfóxido.

VALORACIÓN

Sistema cromatográfico - Emplear un equipo para cromatografía de líquidos con un detector ultravioleta ajustado a 254 nm y una columna de 25 cm \times 4,6 mm con fase estacionaria constituida por partículas porosas de sílice de 5 a 10 μ m de

diámetro. El caudal debe ser aproximadamente 1,0 ml por minuto.

Hexano deshidratado - Preparar una columna cromatográfica empacando un tubo cromatográfico de 60 cm × 8 cm, con 500 g de tierra silicea para cromatografía, con un tamaño de partícula de 50 a 250 µm, activada por secado a 150 °C durante 4 horas (ver *Cromatografía de adsorción en columna* en 100. *Cromatografía*). Pasar 500 ml de hexano a través de la columna y recolectar el eluido en un recipiente con tapa de vidrio.

Fase móvil - Alcohol *n*-amílico en *Hexano Deshidratado* (3 en 1.000). Hacer los ajustes necesarios (ver *Aptitud del sistema* en 100. *Cromatografía*).

Solución de aptitud del sistema - Disolver aproximadamente 250 mg de Vitamina D para Aptitud del Sistema de Valoración SR-FA en 10 ml de una mezcla de tolueno y *Fase móvil* (50:50). Calentar esta solución a reflujo a 90 °C durante 45 minutos y enfriar. Esta solución contiene colecalciferol, pre-colecalciferol y *trans*-colecalciferol.

Preparación estándar - [NOTA: emplear material de vidrio inactínico y preparar las soluciones en el día de su uso]. Pesar exactamente alrededor de 30 mg de Ergocalciferol SR-FA, transferir a un matraz aforado de 50 ml, disolver en tolueno sin calentar, completar a volumen con tolueno y mezclar. Transferir 10 ml de esta solución a un matraz aforado de 50 ml, completar a volumen con *Fase móvil* y mezclar para obtener una solución de aproximadamente 120 µg por ml.

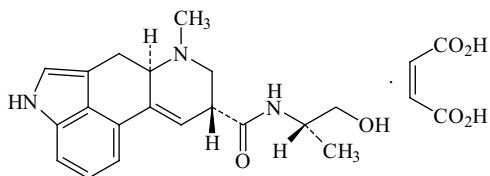
Preparación muestra - [NOTA: emplear material de vidrio inactínico y preparar las soluciones en el día de su uso]. Pesar exactamente alrededor de 30 mg de Ergocalciferol, transferir a un matraz aforado de 50 ml y proceder según se indica para *Preparación estándar*, comenzando donde dice: “*disolver en tolueno sin calentar...*”, para obtener una solución de aproximadamente 120 µg por ml.

Aptitud del sistema (ver 100. *Cromatografía*) - Cromatografiar la *Solución de aptitud del sistema* y registrar las respuestas de los picos según se indica en *Procedimiento*: la resolución *R* entre los picos de *trans*-colecalciferol y pre-colecalciferol no debe ser menor de 1; los tiempos de retención relativos deben ser aproximadamente 0,4 para pre-colecalciferol, 0,5 para *trans*-colecalciferol y 1,0 para colecalciferol; la desviación estándar relativa para inyecciones repetidas no debe ser mayor de 2 %.

Procedimiento - Inyectar por separado en el cromatógrafo volúmenes iguales (entre 5 y 10 µl) de la *Preparación estándar* y la *Preparación*

muestra, registrar los cromatogramas y medir las respuestas de los picos principales. Calcular la cantidad de C₂₈H₄₄O en la porción de Ergocalciferol en ensayo.

ERGOMETRINA, MALEATO DE



$C_{23}H_{27}N_3O_6$

PM: 441,5

Sinonimia - Ergonovina, Maleato de

Definición - Maleato de Ergometrina es Maleato de [8 α (S)]-9,10-dihidro-N-(2-hidroxi-1-metiletil)-6-metilergolinocarboxamida. Debe contener no menos de 98,0 por ciento y no más de 101,0 por ciento de $C_{23}H_{27}N_3O_6$, calculado sobre la sustancia seca y debe cumplir con las siguientes especificaciones.

Caracteres generales - Polvo cristalino blanco o casi blanco. Moderadamente soluble en agua; poco soluble en alcohol; prácticamente insoluble en éter.

Sustancia de referencia - Maleato de Ergometrina SR-FA.

CONSERVACIÓN

En envases inactínicos de vidrio, herméticamente cerrados. En sitio frío.

ENSAYOS

Identificación

A - Absorción infrarroja <460>. *En fase sólida.*

B - Examinar los cromatogramas obtenidos en *Sustancias relacionadas*. La mancha principal en el cromatograma obtenido a partir de la *Solución muestra B* se debe corresponder en valor de R_f , color y tamaño a la mancha principal en el cromatograma obtenido con la *Solución estándar A*.

Determinación del pH <250>

Entre 3,6 y 4,4, determinado sobre una solución de aproximadamente 10 mg por ml.

Determinación de la rotación óptica <170>

Rotación específica: Entre +50° y +56°.

Solución muestra: 10 mg por ml.

Pérdida por secado <680>

Secar 200 mg de Maleato de Ergometrina sobre pentóxido de difósforo a 80 °C durante 2 horas y a una presión que no exceda los 20 mm Hg; no debe perder más de 2 % de su peso.

Sustancias relacionadas

[NOTA: realizar todas las operaciones tan rápidamente como sea posible y protegidas de la luz. Preparar las *Soluciones muestra y estándar* en el momento de su uso].

Fase estacionaria - Emplear una placa para cromatografía en capa delgada (ver 100. *Cromatografía*) recubierta con gel de sílice para cromatografía, de 0,25 mm de espesor.

Fase móvil - Cloroformo, metanol y agua (75:25:3).

Diluyente - Alcohol al 80 % v/v y amoníaco concentrado (9:1).

Solución muestra A - Disolver 50 mg de Maleato de Ergometrina en *Diluyente* y diluir a 5 ml con el mismo solvente.

Solución muestra B - Diluir 1,0 ml de la *Solución muestra A* a 10 ml con *Diluyente*.

Solución estándar A - Disolver 10 mg de Maleato de Ergometrina SR-FA en *Diluyente* y diluir a 10 ml con el mismo solvente.

Solución estándar B - Diluir 5 ml de la *Solución estándar A* a 50 ml con *Diluyente*.

Solución estándar C - A 2 ml de la *Solución estándar B* agregar 2,0 ml de *Diluyente*.

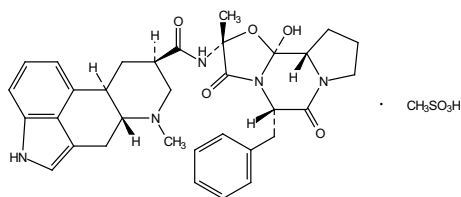
Revelador - Disolver 1 g de dimetilaminabenzaldehído en 50 ml de ácido clorhídrico y agregar 50 ml de alcohol.

Procedimiento - Aplicar por separado sobre la placa 5 μ l de las *Soluciones muestra A y B* y 5 μ l de las *Soluciones estándar A, B y C*. Dejar secar las aplicaciones y desarrollar los cromatogramas hasta que el frente del solvente haya recorrido aproximadamente tres cuartas partes de la longitud de la placa. Secar la placa en una corriente de aire frío. Pulverizar sobre la placa con *Revelador* y secar nuevamente en una corriente de aire templado durante aproximadamente 2 minutos. En el cromatograma obtenido a partir de la *Solución muestra A*, ninguna mancha, a excepción la mancha principal, debe ser más intensa que la mancha principal en el cromatograma obtenido con la *Solución estándar B* (1,0 %); y sólo una de ellas puede ser más intensa que la mancha principal en el cromatograma obtenido con la *Solución estándar C* (0,5 %).

VALORACIÓN

Pesar exactamente alrededor de 150 mg de Maleato de Ergometrina y disolver en 40 ml de ácido acético anhidro. Titular con ácido perclórico 0,05 N (SV), determinando el punto final potenciométricamente. Realizar una determinación con un blanco y hacer las correcciones necesarias (ver 780. *Volumetría*). Cada ml de ácido perclórico 0,05 N equivale a 22,07 mg de $C_{23}H_{27}N_3O_6$.

ERGOTAMINA, MESILATO DE DIHIDRO



$C_{33}H_{37}N_5O_5 \cdot CH_4O_3S$ PM: 679,8 6190-39-2

Definición - Mesilato de Dihidroergotamina es Monometansulfonato de 9,10-dihidro-12'-hidroxi-2'-metil-5'-(fenilmetil)-ergotaman-3',6',18-triona. Debe contener no menos de 97,0 por ciento y no más de 103,0 por ciento de $C_{33}H_{37}N_5O_5 \cdot CH_4O_3S$, calculado sobre la sustancia seca y debe cumplir con las siguientes especificaciones.

Caracteres generales - Polvo cristalino blanco o casi blanco, de olor débil. Soluble en alcohol; poco soluble en agua y cloroformo.

Sustancia de referencia - Mesilato de Dihidroergotamina SR-FA.

CONSERVACIÓN

En envases inactivos bien cerrados.

ENSAYOS

Identificación

A - Absorción infrarroja <460>. *En fase sólida.*

B - Absorción ultravioleta <470>

Solvente: alcohol al 70 %.

Concentración: 50 µg por ml.

Las absorvidades a 280 nm, calculadas sobre la sustancia seca, no deben diferir en más de 3,0 %.

C - Examinar los cromatogramas obtenidos en *Alcaloides relacionados*. El valor de R_f de la mancha principal en el cromatograma obtenido a partir de la *Solución muestra* se debe corresponder con el obtenido con la *Solución madre del estándar*.

Determinación de la rotación óptica <170>

Rotación específica: Entre -37° y -43° , determinado sobre la sustancia seca.

Solución muestra: disolver 250 mg de Mesilato de Dihidroergotamina en 25 ml de piridina seca.

Determinación del pH <250>

Entre 4,4 y 5,4, determinado sobre una solución 1 en 1.000.

.Pérdida por secado <680>

Secar al vacío a $100^\circ C$ hasta peso constante: no debe perder más de 4,0 % de su peso.

Alcaloides relacionados

Fase estacionaria - Emplear una placa para cromatografía en capa delgada (ver 100. *Cromatografía*) recubierta con gel de sílice para cromatografía de 0,25 mm de espesor.

Fase móvil - Cloroformo y alcohol (9:1).

Diluyente - Cloroformo, metanol e hidróxido de amonio (10:10:1).

Solución madre del estándar - Preparar una solución de Mesilato de Dihidroergotamina SR-FA en *Diluyente* de aproximadamente 20 mg por ml.

Soluciones estándar - Diluir cuantitativamente y en etapas la *Solución madre del estándar* con *Diluyente* para obtener tres *Soluciones estándar* con las siguientes concentraciones:

Solución Estándar	Concentración (mg por ml)	% con respecto a la muestra
A	0,4	2,0
B	0,2	1,0
C	0,1	0,5

Solución muestra - Preparar una solución de Mesilato de Dihidroergotamina en *Diluyente* de aproximadamente 20 mg por ml.

Revelador - Disolver 800 mg de *p*-dimetilaminobenzaldehído en una mezcla fría de 80 g de alcohol y 20 g de ácido sulfúrico.

Procedimiento - Aplicar por separado sobre la placa 5 µl de la *Solución muestra*, 5 µl de la *Solución madre del estándar* y 5 µl de las *Soluciones estándar A, B y C*. Dejar secar las aplicaciones y desarrollar los cromatogramas hasta que el frente del solvente haya recorrido aproximadamente tres cuartas partes de la longitud de la placa. Retirar la placa de la cámara, marcar el frente del solvente y dejar que se evapore. Pulverizar sobre la placa con *Revelador*: el valor de R_f de la mancha principal en el cromatograma obtenido a partir de la *Solución muestra* se debe corresponder con el obtenido con la *Solución madre del estándar*. Estimar la concentración de cualquier otra mancha en el cromatograma obtenido a partir de la *Solución muestra* por comparación con las manchas obtenidas con las *Soluciones estándar A, B y C*: la suma de las impurezas no debe ser mayor de 2,0 %.

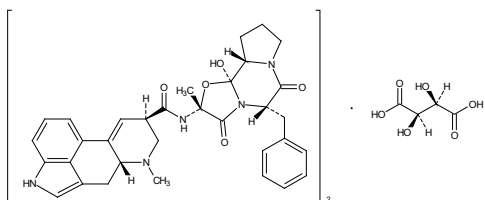
VALORACIÓN

Preparación estándar - Pesar exactamente alrededor de 10 mg de Mesilato de Dihidroergotamina SR-FA, transferir a un matraz aforado de 200 ml, agregar 2 ml de metanol, completar a volumen con solución de ácido tartárico 1 en 100 y mezclar.

Preparación muestra - Pesar exactamente alrededor de 10 mg de Mesilato de Dihidroergotamina, transferir a un matraz aforado de 200 ml, agregar 2 ml de metanol, completar a volumen con solución de ácido tartárico 1 en 100 y mezclar.

Procedimiento - Transferir a sendos erlenmeyers 3,0 ml de *Preparación estándar*, 3,0 ml de *Preparación muestra* y 3,0 ml de solución de ácido tartárico 1 en 100 para preparar un blanco. Agregar a cada uno 6,0 ml de *p*-dimetilaminobenzaldehído (SR), agitar y dejar reposar durante 20 minutos. Determinar concomitantemente las absorbancias de estas soluciones obtenidas a partir de la *Preparación estándar* y la *Preparación muestra*, en celdas de 1 cm, a la longitud de onda de máxima absorción, aproximadamente 585 nm, con un espectrofotómetro, contra el blanco. Calcular la cantidad de $C_{33}H_{37}N_5O_5 \cdot CH_4O_3S$ en la porción de Mesilato de Dihidroergotamina en ensayo.

ERGOTAMINA, TARTRATO DE



$(C_{33}H_{35}N_5O_5)_2 \cdot C_4H_6O_6$ PM: 1.313,4 379-79-3

Definición - Tartrato de Ergotamina es Tartrato de 12'-hidroxi-2'-metil-5' α -(fenilmetil)-ergotaman-3',6',18-triona. Debe contener no menos de 98,0 por ciento y no más de 101,0 por ciento de $(C_{33}H_{35}N_5O_5)_2 \cdot C_4H_6O_6$, calculado sobre la sustancia seca y debe cumplir con las siguientes especificaciones.

Caracteres generales - Polvo cristalino blanco o casi blanco o cristales incoloros, ligeramente higroscópico. Poco soluble en alcohol; prácticamente insoluble en éter. Sus soluciones acuosas se enturbian poco a poco por hidrólisis, lo cual se puede evitar agregando ácido tartárico.

Sustancia de referencia - Tartrato de Ergotamina SR-FA.

CONSERVACIÓN

En envases inactivos bien cerrados, en un sitio frío.

ENSAYOS

Identificación

Examinar los cromatogramas obtenidos en *Alcaloides relacionados*. El cromatograma obtenido a partir de la *Solución muestra* debe presentar una mancha fluorescente y una mancha azul con el mismo valor de R_f que la mancha principal obtenida con la *Solución madre del estándar*.

Rotación específica de ergotamina base (ver 170. *Determinación de la rotación óptica*)

[NOTA: emplear cloroformo al cual se le ha extraído el alcohol mediante un lavado previo con agua].

A partir de la rotación angular de la solución y la concentración de ergotamina base, calcular la rotación específica de la base: debe ser entre -155° y -165° .

Solución muestra - Disolver 350 mg de Tartrato de Ergotamina en 25 ml de solución de ácido tartárico 1 en 100, dentro de una ampolla de decantación. Agregar y disolver 500 mg de bicarbonato de

sodio y mezclar suavemente. Agregar 10 ml de cloroformo, agitar vigorosamente y una vez que las capas se hayan separado transferir la fase clorofórmica, a través de un filtro pequeño previamente humedecido con cloroformo, a un matraz aforado de 50 ml. Rápidamente continuar la extracción con tres porciones de 10 ml de cloroformo, pasando los extractos a través del mismo filtro. Colocar el matraz en un baño a $20^\circ C$ durante 10 minutos y ajustar el volumen del extracto a 50,0 ml, a $20^\circ C$, mediante el agregado de cloroformo. Mezclar la solución y determinar la rotación angular a $20^\circ C$. Determinar la concentración de ergotamina en la solución clorofórmica mediante la evaporación de una alícuota de 25,0 ml de la solución en un evaporador rotatorio hasta sequedad, manteniendo la temperatura del baño por debajo de los $45^\circ C$. Disolver el residuo en 25 ml de ácido acético glacial, agregar 1 gota de cristal violeta (SR) y titular con ácido perclórico 0,05 N (SV) hasta punto final verde azulado. Realizar una determinación con un blanco y hacer las correcciones necesarias (ver 780. *Volumetría*). Cada ml de ácido perclórico 0,05 N equivale a 29,08 mg de $C_{33}H_{35}N_5O_5$.

Pérdida por secado <680>

Pesar exactamente alrededor de 100 mg de Tartrato de Ergotamina y secar al vacío a $60^\circ C$ durante 4 horas: no debe perder más de 5,0 % de su peso.

Alcaloides relacionados

[NOTA: realizar este ensayo sin exposición a la luz diurna y con la mínima exposición necesaria a la luz artificial].

Fase estacionaria - Emplear una placa para cromatografía en capa delgada (ver 100. *Cromatografía*) recubierta con gel de sílice para cromatografía, de 0,25 mm de espesor.

Fase móvil - Éter, dimetilformamida, cloroformo y alcohol absoluto (70:15:10:5).

Diluyente - Cloroformo y metanol (9:1).

Solución madre del estándar - Preparar una solución de Tartrato de Ergotamina SR-FA en *Diluyente* de aproximadamente 10,0 mg por ml.

Soluciones estándar A, B, C y D - Preparar diluciones de la *Solución madre del estándar* en *Diluyente* con las siguientes concentraciones:

Solución estándar	Concentración (mg por ml)	% con respecto a la muestra
A	0,2	2,0
B	0,1	1,0
C	0,05	0,5
D	0,025	0,25

Solución muestra - Disolver 50,0 mg de Tartrato de Ergotamina en 5,0 ml de *Diluyente*.

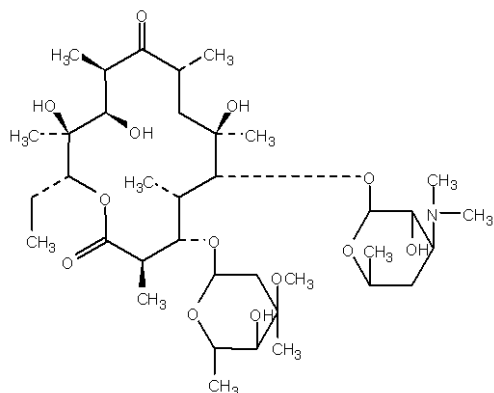
Revelador - Emplear una solución recientemente preparada de 200 mg de *p*-(dimetilamino)benzaldehído en una mezcla de 5,5 ml de ácido clorhídrico y 4,5 ml de agua.

Procedimiento - Equilibrar la cámara durante 15 minutos y aplicar por separado sobre la placa 5 µl de la *Solución muestra*, 5 µl de la *Solución madre del estándar* y 5 µl de cada una de las *Soluciones estándar A, B, C y D*. Exponer las aplicaciones a la acción de vapores de amoníaco durante 20 segundos, a continuación dejar que la placa se seque en una corriente de aire frío durante 20 segundos. Desarrollar los cromatogramas hasta que el frente del solvente haya recorrido aproximadamente tres cuartas partes de la longitud de la placa. Retirar la placa de la cámara, marcar el frente del solvente y dejar que el solvente se evapore en una corriente de aire frío durante aproximadamente 2 minutos. Pulverizar sobre la placa con *Revelador* y secar a 60 °C durante aproximadamente 5 minutos: el valor de R_f de la mancha principal en el cromatograma obtenido a partir de la *Solución muestra* se debe corresponder con el obtenido con la *Solución madre del estándar*; la suma de las intensidades de todas las manchas secundarias en el cromatograma obtenido a partir de la *Solución muestra* no debe ser mayor que la intensidad de la mancha principal obtenida con la *Solución estándar A* (2,0 %); y la intensidad de solo una de las manchas secundarias puede ser mayor que la correspondiente a la mancha principal de la *Solución estándar B* (1,0 %).

VALORACIÓN

Pesar exactamente alrededor de 200 mg de Tartrato de Ergotamina y disolver en 40 ml de ácido acético glacial. Titular con ácido perclórico 0,05 N (SV) determinando el punto final potenciométricamente. Realizar una determinación con un blanco y hacer las correcciones necesarias (ver 780. *Volumetría*). Cada ml de ácido perclórico 0,05 N equivale a 32,84 mg de $(C_{33}H_{35}N_5O_5)_2 \cdot C_4H_6O_6$.

ERITROMICINA



Eritromicina A

$C_{37}H_{67}NO_{13}$

PM: 733,9

114-07-8

Definición - Eritromicina es una mezcla de antibióticos macrólidos producidos por una cepa de *Streptomyces erythreus*, siendo el componente principal de la mezcla la (3*R**,4*S**,5*S**,6*R**,7*R**,9*R**,11*R**,12*R**,13*S**,14*R**)-4-[(2,6-Dideoxi-3-*C*-metil-3-*O*-metil- α -*L*-ribo-hexapiranosil)oxi]-14-etil-7,12,13-trihidroxi-3,5,7,9,11,13-hexametil-6-[[3,4,6-trideoxi-3-(dimetilamino)- β -*D*-xilo-hexapiranosil]oxi]oxaciclotetradecano-2,10-diona (eritromicina A). Debe tener una potencia equivalente a no menos de 850 μ g de eritromicina ($C_{37}H_{67}NO_{13}$) por mg, calculada sobre la sustancia anhidra y debe cumplir con las siguientes especificaciones.

Caracteres generales - Polvo cristalino blanco o ligeramente amarillo. Inodoro. Soluble en alcohol, cloroformo, acetona y acetato de etilo; moderadamente soluble en éter y cloruro de metileno; poco soluble en agua.

Presenta polimorfismo.

Sustancia de referencia - Eritromicina SR-FA.

CONSERVACIÓN

En envases inactínicos de cierre perfecto.

ENSAYOS

Identificación

Absorción infrarroja <460>. *En solución.* Preparar una solución clorofórmica con una concentración de 50 mg por ml de Eritromicina previamente secada a una presión que no exceda los 5 mm Hg, a 60 °C durante 3 horas. El espectro de absorción infrarroja, determinado en una celda de 0,1 mm, debe presentar máximos sólo a las mismas longitudes de onda que una preparación similar de Eritro-

micina SR-FA, excepto en la región entre 1.980 y 2.050 cm^{-1} .

Determinación de la rotación óptica <170>

Rotación específica: Entre -71° y -78°; determinada luego de dejar la solución en reposo durante 30 minutos.

Solución muestra: 20 mg por ml, en alcohol absoluto.

Determinación del pH <250>

Entre 8,0 y 10,5, determinado sobre una solución de aproximadamente 0,7 mg por ml.

Determinación de agua <120>

Titulación volumétrica directa. No más de 10,0 %, empleando 20 ml de metanol con 10 % de imidazol en lugar de metanol en el recipiente de titulación.

Determinación del residuo de ignición <270>

No más de 0,2 %.

Cristalinidad

Colocar partículas de Eritromicina en aceite mineral sobre un portaobjetos de vidrio. Examinar la mezcla empleando un microscopio óptico con luz polarizada: las partículas deben presentar birrefringencia y posiciones de extinción cuando se gira la platina del microscopio.

Límite de tiocianato

[NOTA: emplear material de vidrio inactínico.]

Soluciones estándar - Pesar exactamente dos porciones de alrededor de 100 mg de tiocianato de potasio previamente secado a 105 °C durante 1 hora. Transferir las dos porciones a sendos matraces aforados de 50 ml. Agregar aproximadamente 20 ml de metanol a cada matraz, agitar por rotación hasta disolver, completar a volumen con el mismo solvente y mezclar. Transferir 5,0 ml de cada una de estas soluciones a sendos matraces aforados de 50 ml, completar a volumen con metanol y mezclar. Transferir 5,0 ml de cada una de estas soluciones a sendos matraces aforados de 50 ml. A cada matraz, agregar 1,0 ml de cloruro férrico (SR), completar a volumen con metanol y mezclar. [NOTA: emplear estas soluciones dentro de los 30 minutos de su preparación.]

Solución muestra - Pesar exactamente alrededor de 100 mg de Eritromicina, transferir a un matraz aforado de 50 ml. Agregar 20 ml de metanol y agitar por rotación hasta disolver. Agregar 1,0 ml de cloruro férrico (SR), completar a volumen con metanol y mezclar. [NOTA: emplear esta solución dentro de los 30 minutos de su preparación.]

Solución blanco - Transferir 1,0 ml de cloruro férrico (SR) a un matraz aforado de 50 ml, completar a volumen con metanol y mezclar. [NOTA:

emplear esta solución dentro de los 30 minutos de su preparación.]

Procedimiento - Determinar concomitantemente las absorbancias de cada *Solución estándar* y de la *Solución muestra* a la longitud de onda de máxima absorción, aproximadamente 492 nm, con un espectrofotómetro, empleando la *Solución blanco*. Calcular el factor de aptitud *S* por la fórmula siguiente:

$$(A_1/P_1)(P_2/A_2)$$

en la cual A_1 y A_2 son las absorbancias obtenidas a partir de las respectivas *Soluciones estándar*, P_1 y P_2 son los pesos en mg de tiocianato de potasio empleados para preparar las *Soluciones estándar* correspondientes. El factor *S* no debe ser menor de 0,985 y no debe ser mayor de 1,015. Calcular el porcentaje de tiocianato en la porción de Eritromicina en ensayo, por la fórmula siguiente:

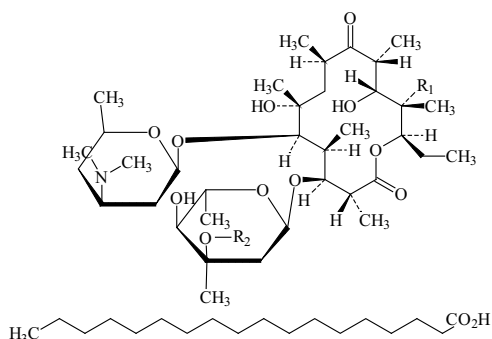
$$0,5(A_M/P_M)(58,08/97,18)[(P_1/A_1) + (P_2/A_2)]$$

en la cual 58,08 y 97,18 son los pesos moleculares de tiocianato y tiocianato de potasio, respectivamente, A_M es la absorbancia de la *Solución muestra*, P_M es el peso en mg de Eritromicina empleado para preparar la *Solución muestra* y los restantes términos son los definidos anteriormente: no debe contener más de 0,3 %.

VALORACIÓN

Proceder con Eritromicina según se indica para *Eritromicina* en 770. *Valoración microbiológica de antibióticos*.

ERITROMICINA, ESTEARATO DE



$C_{55}H_{103}NO_{15}$ PM: 1.018 643-22-1

Eritromicina	FM	R ₁	R ₂
A	$C_{55}H_{103}NO_{15}$	-OH	-CH ₃
B	$C_{55}H_{103}NO_{14}$	-H	-CH ₃
C	$C_{54}H_{101}NO_{15}$	-OH	-H

Definición - Estearato de Eritromicina es una mezcla de octadecanoatos de eritromicina y ácido esteárico. El componente principal es el octadecanoato de (3*R*,4*S*,5*S*,6*R*,7*R*,9*R*,11*R*,12*R*,13*S*,14*R*)-6-[[3-(dimetilamino)-3,4,6-tridesoxi-β-*D*-xilohexapiranosil]oxi]-14-etil-7,12,13-trihidroxi-3,5,7,9,11,13-hexametil-4-[(3-*C*-metil-3-*O*-metil-2,6-didesoxi-α-*L*-ribohexapiranosil)oxi]oxacictetradecano-2,10-diona (Eritromicina A). Debe contener no menos de 97,0 por ciento y no más de 103,0 por ciento de la suma de Eritromicinas A, B y C expresado como sales de estearato, calculado sobre la sustancia anhidra y libre de ácido esteárico. Estearato de Eritromicina debe cumplir con las siguientes especificaciones.

Caracteres generales - Polvo cristalino blanco. Soluble en acetona y metanol; prácticamente insoluble en agua. Sus soluciones pueden presentar opalescencia.

Sustancias de referencia - Estearato de Eritromicina SR-FA. Eritromicina A SR-FA. Eritromicina B SR-FA. Eritromicina C SR-FA. *N*-Desmetileritromicina A SR-FA.

CONSERVACIÓN

En envases de cierre perfecto.

ENSAYOS

Identificación

- A** - Absorción infrarroja <460>. *En fase sólida.*
B - Emplear la siguiente técnica cromatográfica.

Fase estacionaria - Emplear una placa para cromatografía en capa delgada (ver 100. *Cromatografía*) recubierta con gel de sílice para cromatografía, de 0,25 mm de espesor.

Solución de acetato de amonio - Preparar una solución de aproximadamente 150 g por litro y ajustar a pH 9,6 con amoniaco.

Fase móvil - Acetato de etilo, *Solución de acetato de amonio* y 2-propanol (9:8:4).

Solución estándar A - Disolver 20 mg de Eritromicina A SR-FA en metanol y diluir a 10 ml con el mismo solvente.

Solución estándar B - Disolver 10 mg de ácido esteárico en metanol y diluir a 10 ml con el mismo solvente.

Solución muestra - Disolver 28 mg de Estearato de Eritromicina en metanol y diluir a 10 ml con el mismo solvente.

Revelador 1 - Solución de diclorofluoresceína de aproximadamente 0,2 g por litro y solución de rodamina B de aproximadamente 0,1 g por litro en alcohol.

Revelador 2 - Anisaldehído (SR).

Procedimiento - Aplicar por separado sobre la placa 5 µl de la *Solución muestra* y 5 µl de las *Soluciones estándar A* y *B*. Dejar secar las aplicaciones y desarrollar los cromatogramas hasta que el frente del solvente haya recorrido aproximadamente tres cuartas partes de la longitud de la placa. Dejar secar la placa al aire y pulverizar sobre la placa con *Revelador 1*. Mantener la placa durante unos segundos en el vapor de un baño de agua y examinar bajo luz ultravioleta a 366 nm: el cromatograma obtenido a partir de la *Solución muestra* debe presentar dos manchas, una con un valor de *R_f* similar a la mancha principal obtenida con la *Solución estándar A* y la otra con un valor de *R_f* similar a la mancha principal obtenida con la *Solución estándar B*. Pulverizar sobre la placa con *Revelador 2*, calentar a 110 °C durante 5 minutos y examinar bajo luz natural: la mancha coloreada obtenida a partir de la *Solución muestra* debe ser similar en valor de *R_f*, tamaño y color a la mancha principal obtenida con la *Solución estándar A*.

Ácido esteárico libre

Disolver 400 mg de Estearato de Eritromicina en 50 ml de metanol y titular con hidróxido de sodio 0,1 N (SV), determinando el punto final potenciométricamente. Calcular el volumen de hidróxido de sodio 0,1 N consumido por gramo de Estearato de Eritromicina (*n*₁ ml). Disolver 500 mg de Estearato de Eritromicina en 30 ml de cloruro de metileno. Si la solución es opalescente, filtrar y agitar el residuo con tres porciones de 25 ml de cloruro de metileno. Filtrar si fuera necesario y

lavar el residuo con cloruro de metileno. Combinar el filtrado y los líquidos de lavado y evaporar hasta 30 ml. Agregar 50 ml de ácido acético glacial y titular con ácido perclórico 0,1 N (SV), determinando el punto final potenciométricamente. Calcular el volumen consumido de ácido perclórico 0,1 N por gramo de Estearato de Eritromicina (n_2 ml). Calcular la cantidad en porcentaje de $C_{18}H_{36}O_2$ en la porción de Estearato de Eritromicina en ensayo, por la fórmula siguiente:

$$2,845(n_1 - n_2)$$

No debe contener más de 14,0 % de $C_{18}H_{36}O_2$, calculado sobre la sustancia anhidra.

Sustancias relacionadas

Sistema cromatográfico, Fase móvil Diluyente, Preparación estándar A, Preparación estándar C y Aptitud del sistema - Proceder según se indica en *Valoración*.

Solución muestra - Emplear la *Preparación muestra* preparada según se indica en *Valoración*.

Solución estándar - Diluir 3,0 ml de la *Preparación estándar A* a 100 ml con una mezcla de metanol y *Diluyente* (1:1).

Procedimiento - Inyectar por separado en el cromatógrafo volúmenes iguales (aproximadamente 100 μ l) de la *Solución estándar* y la *Solución muestra*, registrar los cromatogramas durante al menos cinco veces el tiempo de retención del pico de eritromicina A y medir las respuestas de todos los picos: a excepción de los picos correspondientes a Eritromicina A, Eritromicina B y Eritromicina C en el cromatograma obtenido a partir de la *Solución muestra*, la respuesta de ningún pico debe ser mayor que la respuesta del pico principal obtenida con la *Solución estándar* (3,0 %). La suma de los contenidos de Estearato de Eritromicina B y Estearato de Eritromicina C no debe ser mayor de 5,0 %.

Determinación de agua <120>

Titulación volumétrica directa - No más de 4,0 %, determinada sobre 300 mg de Estearato de Eritromicina y empleando como solvente una solución de imidazol en metanol anhidro de aproximadamente 100 g por litro.

Determinación del residuo de ignición <270>

No más de 0,5 %.

VALORACIÓN

[NOTA: la *Preparación muestra* y las *Preparaciones estándar* pueden ser usadas dentro de las 24 horas de preparadas si se conservan a 5 °C].

Sistema cromatográfico - Emplear un equipo para cromatografía de líquidos con un detector ultravioleta ajustado a 215 nm y una columna de 25 cm \times 4,6 mm con fase estacionaria constituida

por copolímero rígido, esférico de divinilbenceno y estireno, de 8 a 10 μ m de diámetro con un tamaño de poro de 100 nm. Mantener la columna y al menos la tercera parte del tubo que precede a la columna a 70 °C. El caudal debe ser aproximadamente 2,0 ml por minuto.

Fase móvil - A 50 ml de una solución de fosfato ácido de potasio al 3,5 % ajustada a pH 9,0 con ácido fosfórico diluido, agregar 400 ml de agua, 165 ml de 2-metil-2-propanol y 30 ml de acetonitrilo y diluir a 1 litro con agua.

Diluyente - Transferir 20 g de fosfato dibásico de potasio a un matraz aforado de 1 litro, agregar 900 ml de agua, ajustar a pH 8,0 con ácido fosfórico y completar a volumen con agua.

Preparación muestra - Pesar exactamente alrededor de 55 mg de Estearato de Eritromicina, transferir a un matraz aforado de 10 ml, disolver en 5 ml de metanol y completar a volumen con *Diluyente*.

Preparación estándar A - Pesar exactamente alrededor de 40 mg de Eritromicina A SR-FA, transferir a un matraz aforado de 10 ml, disolver en 5 ml de metanol y completar a volumen con *Diluyente*.

Preparación estándar B - Pesar exactamente alrededor de 10 mg de Eritromicina B SR-FA y 10 mg de Eritromicina C SR-FA, transferir a un matraz aforado de 50 ml, disolver en 25 ml de metanol y completar a volumen con *Diluyente*.

Preparación estándar C - Pesar exactamente alrededor de 5 mg de *N*-Desmetileritromicina A SR-FA, transferir a un matraz aforado de 25 ml y disolver en la *Preparación estándar B*. Agregar 1 ml de *Preparación estándar A* y completar a volumen con la *Preparación estándar B*.

Aptitud del sistema (ver 100. *Cromatografía*) - Cromatografiar la *Preparación estándar C* y registrar las respuestas de los picos según se indica en *Procedimiento*: el orden de elución debe ser: *N*-desmetileritromicina A, eritromicina C, eritromicina A y eritromicina B; la resolución *R* entre los picos de *N*-desmetileritromicina A y eritromicina C no debe ser menor de 0,8; la resolución *R* entre los picos de *N*-desmetileritromicina A y eritromicina A no debe ser menor de 5,5. Cromatografiar la *Preparación estándar A* y registrar las respuestas de los picos según se indica en *Procedimiento*: la desviación estándar relativa para la respuesta del pico de eritromicina A no debe ser mayor de 2,0 %.

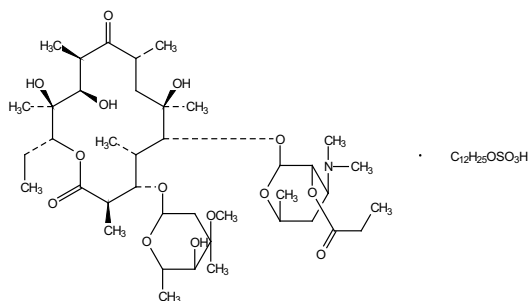
Procedimiento - Inyectar por separado en el cromatógrafo volúmenes iguales (aproximadamente 100 μ l) de las *Preparaciones estándar A* y *B* y la *Preparación muestra*, registrar los cromatogramas y medir las respuestas de los picos principales.

Calcular la cantidad en porcentaje de Eritromicina A a partir del cromatograma obtenido con la *Preparación estándar A* y expresar el resultado

como Estearato de Eritromicina A multiplicando el contenido en porcentaje de Eritromicina A por 1,387.

Calcular la cantidad en porcentaje de Eritromicina B y Eritromicina C a partir del cromatograma obtenido con la *Preparación estándar B* y expresar el resultado como Estearato de Eritromicina B y Estearato de Eritromicina C multiplicando los valores de Eritromicina B y Eritromicina C, según corresponda, por 1,387.

ERITROMICINA, ESTOLATO DE



C₄₀H₇₁NO₁₄ · C₁₂H₂₅O₄S PM: 1056,4 3521-62-8

Definición - Estolato de Eritromicina es Dodecil sulfato de 2'-propanoato de eritromicina. Debe tener una potencia equivalente a no menos de 600 µg de eritromicina (C₃₇H₆₇NO₁₃) por mg, calculada sobre la sustancia anhidra y debe cumplir con las siguientes especificaciones.

Caracteres generales - Polvo cristalino blanco, inodoro. Soluble en alcohol, acetona y cloroformo; prácticamente insoluble en agua.

Sustancias de referencia - Estolato de Eritromicina SR-FA. Eritromicina SR-FA.

CONSERVACIÓN

En envases inactivos de cierre perfecto.

ENSAYOS

Identificación

A - Absorción infrarroja <460>. *En fase sólida.*

B - Disolver aproximadamente 10 mg de Estolato de Eritromicina en 5 ml de ácido clorhídrico al 25 % p/v. Dejar reposar entre 10 a 20 minutos: se debe desarrollar color amarillo.

Cristalinidad

Colocar partículas de Estolato de Eritromicina en aceite mineral sobre un portaobjetos de vidrio. Examinar la mezcla empleando un microscopio óptico con luz polarizada: las partículas deben presentar birrefringencia y posiciones de extinción cuando se gira la platina del microscopio.

Determinación del pH <250>

Entre 4,5 y 7,0, determinado sobre una suspensión acuosa de 10 mg por ml.

Determinación de agua <120>

Titulación volumétrica directa. No más de 4,0 %, empleando 20 ml de metanol con 10 % de imidazol en lugar de emplear metanol en el recipiente de titulación.

Pureza cromatográfica

Fase estacionaria - Emplear una placa para cromatografía en capa delgada (ver 100. *Cromatografía*) recubierta con gel de sílice para cromatografía, de 0,25 mm de espesor.

Fase móvil - Cloroformo, alcohol y una solución de acetato de amonio al 15 % previamente ajustada a pH 7,0 (85:15:1).

Solución estándar - Disolver 8 mg de Eritromicina SR-FA en acetona y diluir a 100 ml con el mismo solvente.

Solución muestra - Disolver 40 mg de Estolato de Eritromicina en acetona y diluir a 10 ml con el mismo solvente.

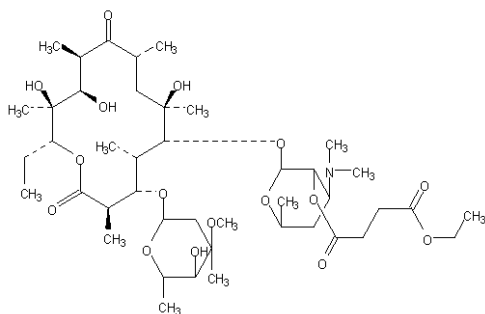
Revelador - Preparar una solución mezclando 0,5 ml de *p*-anisaldehído, 10 ml de ácido acético glacial, 85 ml de metanol y 5 ml de ácido sulfúrico.

Procedimiento - Aplicar por separado sobre la placa 10 µl de la *Solución estándar* y 10 µl de la *Solución muestra*. Dejar secar las aplicaciones y desarrollar los cromatogramas hasta que el frente del solvente haya recorrido aproximadamente tres cuartas partes de la longitud de la placa. Retirar la placa de la cámara, marcar el frente del solvente y dejar secar al aire. Pulverizar sobre la placa con *Revelador*. Calentar a 110 °C durante 5 minutos y dejar enfriar: a excepción de la mancha principal, ninguna mancha en el cromatograma obtenido a partir de la *Solución muestra* debe ser mayor en intensidad a la mancha obtenida con la *Solución estándar* (2,0 %).

VALORACIÓN

Proceder con Estolato de Eritromicina según se indica para *Eritromicina* en 770. *Valoración microbiológica de antibióticos*, empleando una cantidad exactamente pesada de Estolato de Eritromicina disuelta en metanol para obtener una solución que contenga el equivalente a 1,0 mg de eritromicina por ml. De inmediato diluir cuantitativamente con 9 volúmenes de *Solución reguladora N° 3* y dejar reposar a temperatura ambiente durante 18 horas. Diluir una porción de esta solución cuantitativamente con *Solución reguladora N° 3* para obtener una *Solución muestra diluida*.

ERITROMICINA, ETILSUCCINATO DE



$C_{43}H_{75}NO_{16}$ PM: 862,1 1264-62-6

Definición - Etilsuccinato de Eritromicina es 2'-Etil butanodioato de eritromicina. Debe tener una potencia equivalente a no menos de 765 μ g de eritromicina ($C_{37}H_{67}NO_{13}$) por mg, calculada sobre la sustancia anhidra y debe cumplir con las siguientes especificaciones.

Caracteres generales - Polvo cristalino blanco o ligeramente amarillo, inodoro. Fácilmente soluble en acetona, alcohol, cloroformo, metanol y polietilenglicol; muy poco soluble en agua.

Sustancias de referencia - Eritromicina SR-FA. Etilsuccinato de Eritromicina

CONSERVACIÓN

En envases inactivos de cierre perfecto.

ENSAYOS

Identificación

A - Absorción infrarroja <460>. *En solución.*

Solvente: cloroformo.

Concentración: 1 en 100.

Paso óptico de la celda: 1,0 mm.

B - A aproximadamente 5 mg de Etilsuccinato de Eritromicina, agregar 5 ml de una solución de xantidrol al 0,02 % en una mezcla de ácido acético y ácido clorhídrico (99:1) y calentar en un baño de agua: se debe desarrollar color rojo.

Cristalinidad

[NOTA: cuando en el rótulo se indique que Etilsuccinato de Eritromicina es amorfo, esta exento de este requisito]. Colocar partículas de Etilsuccinato de Eritromicina en aceite mineral sobre un portaobjetos de vidrio. Examinar la mezcla empleando un microscopio óptico con luz polarizada: las partículas presentan birrefringencia y posiciones de extinción cuando se gira la platina del microscopio.

Determinación del pH <250>

Entre 6,0 y 8,5, determinado sobre una suspensión acuosa al 1 %.

Determinación de agua <120>

Titulación volumétrica directa. No más de 3,0 %, empleando 20 ml de metanol con 10 % de imidazol en lugar de metanol en el recipiente de titulación.

Determinación del residuo de ignición <270>

No más de 1,0 %, luego de someter a ignición a 550 ± 50 °C. Humedecer el residuo carbonizado con 2 ml de ácido nítrico y 5 gotas de ácido sulfúrico

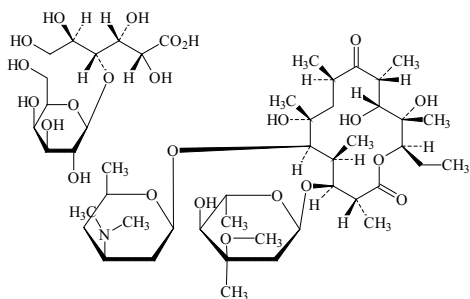
VALORACIÓN

Proceder con Etilsuccinato de Eritromicina según se indica para *Eritromicina* en 770. *Valoración microbiológica de antibióticos.*

ROTULADO

Indicar en el rótulo si el Etilsuccinato de Eritromicina es amorfo o cristalino.

ERITROMICINA, LACTOBIONATO DE



C₄₉H₈₉NO₂₅

PM: 1092

3847-29-8

Definición - Lactobionato de Eritromicina es una mezcla de Ácido-4-*O*- β -*D*-galactopiranosil-*D*-glucónico y Eritromicina (1:1). El componente principal es el 4-*O*- β -*D*-galactopiranosil-*D*-glucuronato de (3*R*,4*S*,5*S*,6*R*,7*R*,9*R*,11*R*,12*R*,13*S*,14*R*)-4-[(2,6-dideoxi-3-*C*-metil-3-*O*-metil- α -*L*-ribo-hexapiranosil)oxi]-14-etil-7,12,13-trihidroxi-3,5,7,9,11,13-hexametil-6-[(3,4,6-trideoxi-3-dimetilamino- β -*D*-xilo-hexopiranosil)oxi]-oxacictetradecano-2,10-ona (Lactobionato de Eritromicina A). Debe contener no menos de 93,0 por ciento y no más de 100,5 por ciento de la suma de Lactobionato de Eritromicina A, B y C, calculado sobre la sustancia anhidra y debe cumplir con las siguientes especificaciones.

Caracteres generales - Polvo blanco o ligeramente amarillo. Higroscópico. Fácilmente soluble en alcohol y metanol; soluble en agua; muy poco soluble en acetona y cloruro de metileno; prácticamente insoluble en éter.

Sustancias de referencia - Eritromicina A SR-FA. Eritromicina B SR-FA. Eritromicina C SR-FA. *N*-Desmetileritromicina A SR-FA.

CONSERVACIÓN

En envases herméticos.

ENSAYOS

Identificación

A - Emplear la siguiente técnica cromatográfica.

Fase estacionaria - Emplear una capa para cromatografía en capa delgada (ver 100. *Cromatografía*) recubierta con gel de sílice para cromatografía, de 0,25 mm de espesor.

Fase móvil - Metanol, agua y ácido acético glacial (90:10:3).

Solución muestra - Disolver 30 mg de Lactobionato de Eritromicina en metanol y diluir a 10 ml con el mismo solvente.

Solución estándar A - Disolver 20 mg de Eritromicina A SR-FA en metanol y diluir a 10 ml con el mismo solvente.

Solución estándar B - Disolver 10 mg de ácido lactobiónico en agua y diluir a 10 ml con el mismo solvente.

Revelador - Permanganato de potasio al 0,5 % en hidróxido de sodio 1 N.

Procedimiento - Aplicar por separado sobre la placa 5 μ l de la *Solución muestra* y 5 μ l de las *Soluciones estándar A* y *B*. Dejar secar las aplicaciones y desarrollar los cromatogramas hasta que el frente del solvente haya recorrido tres cuartas partes de la longitud de la placa. Dejar secar al aire, pulverizar sobre la placa con *Revelador* y calentar a 110 °C durante 5 minutos: el cromatograma obtenido a partir de la *Solución muestra* debe presentar dos manchas, una con un valor de *R_f* similar a la mancha principal obtenida con la *Solución estándar A* y la otra con un valor de *R_f* similar a la mancha principal obtenida con la *Solución estándar B*.

B - Pesar alrededor de 10 mg de Lactobionato de Eritromicina y disolver en 5 ml de ácido clorhídrico: se debe producir color verde-amarillento.

Determinación del pH <250>

Entre 6,5 y 7,5; determinado sobre una solución preparada disolviendo 0,5 g de Lactobionato de Eritromicina en agua libre de dióxido de carbono y diluida a 25 ml con el mismo solvente.

Determinación de agua <120>

Titulación volumétrica directa. No más de 5 %, determinada sobre 200 mg de Lactobionato de Eritromicina, empleando como solvente una solución de imidazol en metanol anhidro al 10 %.

Determinación del residuo de ignición <270>

No más de 0,5 %.

Sustancias relacionadas

Sistema cromatográfico, Fase móvil, Solución reguladora de pH 7,0, Diluyente, Preparación estándar A, Preparación estándar C y Aptitud del sistema - Proceder según se indica en *Valoración*.

Solución muestra - Emplear la *Preparación muestra* preparada según se indica en *Valoración*.

Solución estándar - Diluir 3,0 ml de la *Preparación estándar A* a 100 ml con *Diluyente*.

Procedimiento - Inyectar por separado en el cromatógrafo volúmenes iguales (aproximadamente 100 μ l) de la *Solución estándar* y la *Solución muestra*, registrar los cromatogramas durante al menos cinco veces el tiempo de retención del pico de eritromicina A y medir las respuestas de todos los

picos: a excepción de los picos correspondientes a Eritromicina A, Eritromicina B y Eritromicina C en el cromatograma obtenido a partir de la *Solución muestra*, la respuesta de ningún pico debe ser mayor que la respuesta del pico principal obtenida con la *Solución estándar* (3,0 %). La suma de los contenidos de Lactobionato de Eritromicina B y Lactobionato de Eritromicina C no debe ser mayor de 5,0 %.

Ácido lactobiónico libre

Disolver 400 mg de Lactobionato de Eritromicina en 50 ml de agua y titular con hidróxido de sodio 0,1 N (SV), determinando el punto final potenciométricamente. Calcular el volumen de hidróxido de sodio 0,1 N consumido por gramo de Lactobionato de Eritromicina (n_1 ml). Disolver 500 mg de Lactobionato de Eritromicina en 40 ml de ácido acético glacial y titular con ácido perclórico 0,1 N (SV), determinando el punto final potenciométricamente. Calcular el volumen consumido de ácido perclórico 0,1 N por gramo de Lactobionato de Eritromicina (n_2 ml). Calcular la cantidad en porcentaje de $C_{12}H_{22}O_{12}$ en la porción de Lactobionato de Eritromicina en ensayo, por la fórmula siguiente:

$$3,580(n_1 - n_2)$$

No debe contener más de 1,0 % de $C_{12}H_{22}O_{12}$ calculado sobre la sustancia anhidra.

Ensayos de esterilidad <370>

Cuando el Lactobionato de Eritromicina esté destinado a la preparación de formas farmacéuticas parenterales, debe cumplir con los requisitos.

Ensayo de piretógenos <340>

Cuando el Lactobionato de Eritromicina esté destinado a la preparación de formas farmacéuticas parenterales, debe cumplir con los requisitos. Inyectar a cada conejo 1,0l de una solución de aproximadamente 7,4 mg de Lactobionato de Eritromicina por ml de *Agua para Inyectables* (equivalente a 5 mg de Eritromicina), por kilogramo de peso corporal.

VALORACIÓN

[NOTA: la *Preparación muestra* y las *Preparaciones estándar* pueden ser usadas dentro de las 24 horas de preparadas si se conservan a 5 °C].

Sistema cromatográfico y Fase móvil - Proceder según se indica para *Estearato de Eritromicina* en *Valoración*.

Solución reguladora de pH 7,0 - Mezclar 82,4 ml de fosfato dibásico de sodio al 7,15 % con 17,6 ml de ácido cítrico al 2,1 %p/v.

Diluyente - *Solución reguladora de pH 7,0* y metanol (3:1).

Preparación muestra - Pesar exactamente alrededor de 60 mg de Lactobionato de Eritromicina, transferir a un matraz aforado de 10 ml y disolver y completar a volumen con *Diluyente*.

Preparación estándar A - Pesar exactamente alrededor de 40 mg de Eritromicina A SR-FA, transferir a un matraz aforado de 10 ml y disolver y completar a volumen con *Diluyente*.

Preparación estándar B - Pesar exactamente alrededor de 10 mg Eritromicina B SR-FA y 10 mg de Eritromicina C SR-FA, transferir a un matraz aforado de 50 ml y disolver y completar a volumen con *Diluyente*.

Preparación estándar C - Pesar exactamente alrededor de 5 mg de *N*-Desmetileritromicina SR-FA, transferir a un matraz aforado de 25 ml y disolver en la *Preparación estándar B*. Agregar 1,0l de *Preparación estándar A* y completar a volumen con la *Preparación estándar B*.

Aptitud del sistema (ver 100. *Cromatografía*) - Cromatografiar la *Preparación estándar C* y registrar las respuestas de los picos según se indica en *Procedimiento*: el orden de elución debe ser: *N*-desmetileritromicina A, eritromicina C, eritromicina A y eritromicina B; la resolución *R* entre los picos de *N*-desmetileritromicina A y eritromicina C no debe ser menor de 0,8; la resolución *R* entre los picos de *N*-desmetileritromicina y eritromicina A no debe ser menor de 5,5. Cromatografiar la *Preparación estándar A* y registrar las respuestas de los picos según se indica en *Procedimiento*: la desviación estándar relativa para la respuesta del pico de Eritromicina A no debe ser mayor de 2,0 %.

Procedimiento - Inyectar por separado en el cromatógrafo volúmenes iguales (aproximadamente 100 µl) de las *Preparaciones estándar A* y *B* y la *Preparación muestra*, registrar los cromatogramas y medir las respuestas de los picos principales.

Calcular la cantidad en porcentaje de Eritromicina A a partir del cromatograma obtenido con la *Preparación estándar A* y expresar el resultado como Lactobionato de Eritromicina A multiplicando el contenido en porcentaje de Eritromicina A por 1,4877.

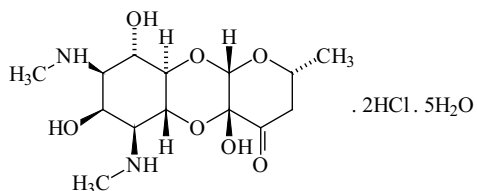
Calcular la cantidad en porcentaje de Eritromicina B y Eritromicina C a partir del cromatograma obtenido con la *Preparación estándar B* y expresar el resultado como Lactobionato de Eritromicina B y Lactobionato de Eritromicina C multiplicando los valores de Eritromicina B y Eritromicina C, según corresponda por 1,4877.

ROTULADO

Cuando el Lactobionato de Eritromicina esté destinado a la preparación de formas farmacéuticas

parenterales, indicar en el rótulo que es estéril y apiretógeno.

ESPECTINOMICINA, CLORHIDRATO DE



C₁₄H₂₄N₂O₇ · 2HCl · 5H₂O PM: 495,35 22189-32-8

Definición - Clorhidrato de Espectinomicina es Diclорhidrato de [2*R*-(2*α*, 4*αβ*, 5*αβ*, 6*β*, 7*β*, 8*β*, 9*α*, 9*αα*, 10*αβ*)]-decahidro-4*a*, 7,9-trihidroxi-2-metil-6,8-bis-(metilamino)-4*H*-piranol [2,3*b*] [1,4]benzodioxin-4-ona, pentahidrato. Debe contener una potencia equivalente a no menos de 603 μg de espectinomicina (C₁₄H₂₄N₂O₇) por mg y debe cumplir con las siguientes especificaciones.

Caracteres generales - Polvo cristalino blanco a castaño claro. Fácilmente soluble en agua; prácticamente insoluble en alcohol, cloroformo y éter.

Sustancia de referencia - Clorhidrato de Espectinomicina SR-FA.

CONSERVACIÓN

En envases de cierre perfecto.

ENSAYOS

Identificación

A - Absorción infrarroja <460>. *En fase sólida*. [NOTA: no secar la sustancia].

B - Disolver 250 mg de Clorhidrato de Espectinomicina en 25 ml de agua libre de dióxido de carbono. Debe responder a los ensayos para *Cloruro* <410>.

Determinación del pH <250>

Entre 3,8 y 5,6, determinado sobre una solución de aproximadamente 10 mg por ml.

Cristalinidad

Colocar partículas de Clorhidrato de Espectinomicina en aceite mineral sobre un portaobjetos de vidrio. Examinar la mezcla empleando un microscopio óptico con luz polarizada: las partículas deben presentar birrefringencia y posiciones de extinción cuando se gira la platina del microscopio.

Determinación de agua <120>

Titulación volumétrica directa. Entre 16,0 y 20,0 %.

Determinación del residuo de ignición <270>

No más de 1,0 %, humedeciendo el residuo carbonizado con 2 ml de ácido nítrico y 5 gotas de ácido sulfúrico.

Ensayo de endotoxinas bacterianas <330>

Cuando en el rótulo se indique que el Clorhidrato de Espectinomicina es estéril o debe ser empleado para la preparación de formas farmacéuticas inyectables, no debe contener más de 0,09 Unidades de Endotoxina por mg de Espectinomicina.

Ensayos de esterilidad <370>

Cuando en el rótulo se indique que el Clorhidrato de Espectinomicina es estéril, debe cumplir con los requisitos según se indica en *Método de filtración por membrana*.

VALORACIÓN

Sistema cromatográfico - Emplear un equipo para cromatografía de gases con un detector de ionización a la llama y una columna de vidrio de 60 cm × 3 mm con una fase estacionaria constituida por 5 % de una mezcla de 5 % de fenil polisiloxano y 95 % de metil polisiloxano sobre un soporte de tierra silíceo para cromatografía de gases que ha sido calcinada mezclando diatomea con Na₂CO₃ y calcinada a 900 °C con un tamaño de malla de 80 a 100. [NOTA: la tierra silíceo se lava con ácido, luego se lava con agua hasta neutralidad, pero no se lava con bases. La tierra silíceo debe ser silanizada al tratarla con un agente como dimetildiclorosilano para bloquear los grupos silanoles superficiales]. Mantener la columna, el inyector y el detector aproximadamente a 190, 215 y 220 °C, respectivamente. Se debe emplear helio seco como gas transportador con una velocidad de flujo de aproximadamente 45 ml por minuto.

Solución del estándar interno - Disolver trifenilantimonio en dimetilformamida para obtener una solución que contenga 2 mg por ml.

Preparación estándar - Pesar exactamente alrededor de 30 mg de Clorhidrato de Espectinomicina SR-FA, transferir a un matraz aforado de 25 ml, agregar 10 ml de *Solución del estándar interno* y 1 ml de hexametildisilazano y agitar intermitentemente durante 1 hora.

Preparación muestra - Pesar exactamente alrededor de 30 mg de Clorhidrato de Espectinomicina, transferir a un matraz aforado de 25 ml, agregar 10 ml de *Solución del estándar interno* y 1 ml de hexametildisilazano y agitar intermitentemente durante 1 hora.

Aptitud del sistema (ver 100. *Cromatografía*) - Cromatografiar la *Preparación estándar* y registrar las respuestas de los picos según se indica en *Procedimiento*: la resolución *R* entre los picos principa-

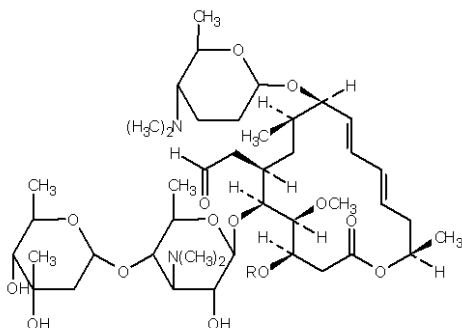
les no debe ser menor de 2,0; la desviación estándar relativa de las respuestas relativas al estándar interno, de inyecciones repetidas de la *Preparación estándar* no debe ser mayor de 3,5 %.

Procedimiento - Inyectar por separado en el cromatógrafo volúmenes iguales (aproximadamente 1 µl) de la *Preparación estándar* y la *Preparación muestra*, registrar los cromatogramas y medir las respuestas de los picos principales. Calcular la cantidad en µg de $C_{14}H_{24}N_2O_7$ en la porción de Clorhidrato de Espectinomicina en ensayo.

ROTULADO

Cuando Clorhidrato de Espectinomicina esté destinado para la preparación de formas farmacéuticas inyectables, en el rótulo se debe indicar que es estéril.

ESPIRAMICINA



C₄₃H₇₄N₂O₁₄ PM: 843,0 8025-81-8

Espiramicina	R	FM
I	-H	C ₄₃ H ₇₄ N ₂ O ₁₄
II	-CO-CH ₃	C ₄₅ H ₇₆ N ₂ O ₁₅
III	-CO-CH ₂ -CH ₃	C ₄₆ H ₇₈ N ₂ O ₁₅

Definición - La Espiramicina es un antibiótico macrólido cuyo principal componente debe ser (4*R*,5*S*,6*S*,7*R*,9*R*,10*R*,11*E*,13*E*,16*R*)-6-[3,6-didesoxi-4-*O*-(2,6-didesoxi-3-*C*-metil- α -*L*-ribo-hexopiranosil)-3-dimetilamino- β -*D*-glucopiranosiloxi]-4-hidroxi-9,16-dimetil-5-metoxi-7-(2-oxoetil)-10-[(2,3,4,6-tetradesoxi-4-dimetilamino-*D*-eritrohexopiranosil)oxi]oxaciclohexadeca-11,13-dien-2-ona (Espiramicina I). Contiene también Espiramicina II (4-*O*-acetilespiramicina I) y Espiramicina III (4-*O*-propanoilespiramicina I). Debe tener una potencia de no menos de 4.100 UI por mg, calculada sobre la sustancia seca y debe cumplir con las siguientes especificaciones.

Caracteres generales - Polvo blanco o ligeramente amarillento, ligeramente higroscópico. Fácilmente soluble en acetona, alcohol y metanol; moderadamente soluble en éter; poco soluble en agua.

Sustancia de referencia - Espiramicina SR-FA.

CONSERVACIÓN

En envases herméticos.

ENSAYOS

Identificación

A - Absorción ultravioleta <470>

Disolver 100 mg de Espiramicina en metanol y diluir a 100 ml con el mismo solvente. Diluir 1 ml de esta solución a 100 ml con metanol. Examinar esta solución entre 220 y 350 nm: debe presentar un

máximo a 232 nm y el coeficiente de extinción específico E (1%, 1cm) a esa longitud de onda debe ser aproximadamente 340.

B - Aplicar la siguiente técnica cromatográfica.

Fase estacionaria - Emplear una placa para cromatografía en capa delgada (ver 100. *Cromatografía*) recubierta con gel de sílice para cromatografía, de 0,25 mm de espesor.

Fase móvil - Emplear la fase superior de una mezcla de acetato de etilo, una solución de acetato de amonio de aproximadamente 0,15 g por ml ajustada a pH 9,6 con hidróxido de sodio y 2-propanol (9:8:4).

Solución estándar A - Disolver 40 mg de Espiramicina SR-FA en metanol y diluir a 10 ml con el mismo solvente.

Solución estándar B - Disolver 40 mg de *Eritromicina* en metanol y diluir a 10 ml con el mismo solvente.

Solución muestra - Disolver 40 mg de Espiramicina en metanol y diluir a 10 ml con el mismo solvente.

Revelador - A 10,0 ml de anisaldehído agregar 90 ml de alcohol, mezclar, agregar 10,0 ml de ácido sulfúrico y mezclar nuevamente.

Procedimiento - Aplicar por separado sobre la placa 5 μ l de las *Soluciones estándar A* y *B* y 5 μ l de la *Solución muestra*. Dejar secar las aplicaciones y desarrollar los cromatogramas hasta que el frente del solvente haya recorrido aproximadamente tres cuartas partes de la longitud de la placa. Retirar la placa de la cámara, marcar el frente del solvente y dejar secar al aire. Pulverizar sobre la placa con *Revelador* y calentar a 110 °C durante 5 minutos: la mancha principal en el cromatograma obtenido a partir de la *Solución muestra* debe ser similar en valor de R_f , tamaño e intensidad a la obtenida con la *Solución estándar A*. Si en el cromatograma obtenido a partir de la *Solución muestra* se observan una o dos manchas con valores de R_f ligeramente superiores a los de la mancha principal, estas manchas deben ser similares en posición e intensidad a las manchas secundarias obtenidas con la *Solución estándar A* y deben ser diferentes de las manchas obtenidas con la *Solución estándar B*.

Determinación del pH <250>

Entre 8,5 y 10,5; determinado sobre una solución preparada disolviendo 500 mg de Espiramicina en 5 ml de metanol y diluyendo a 100,0 ml con agua libre de dióxido de carbono.

Determinación de la rotación óptica <170>

Rotación específica: Entre - 80° y - 85°, con respecto a la sustancia seca.

Solución muestra: 20 mg por ml, en ácido acético al 10 %.

Sustancias relacionadas

[NOTA: Preparar todas las soluciones al momento de su uso.]

Sistema cromatográfico - Emplear un equipo para cromatografía de líquidos con un detector ultravioleta ajustado a 232 nm y una columna de 25 cm × 4,6 mm con fase estacionaria constituida por octilsilano químicamente unido a partículas porosas de sílice de 5 µm de diámetro, esféricas, con una superficie específica de 350 m² por g y un tamaño de poro de 10 nm. El caudal debe ser aproximadamente 0,8 ml por minuto.

Solución de hidróxido de sodio - Preparar una solución de hidróxido de sodio al 8,5 %. Transferir 4 ml de esta solución a un matraz aforado de 100 ml, completar a volumen con agua y mezclar.

Solución reguladora de pH 2,2 - Transferir 6,7 ml de ácido fosfórico al 87 % a un matraz aforado de 1 litro, agregar 50 ml de *Solución de hidróxido de sodio* y completar a volumen con agua.

Fase móvil - Solución reguladora de pH 2,2 conteniendo 9,3 mg de perclorato de sodio por ml y acetonitrilo (70:30). Filtrar y desgasificar. Hacer los ajustes necesarios (ver *Aptitud del sistema* en 100. *Cromatografía*).

Diluyente - Agua y acetonitrilo (7:3).

Solución madre del estándar - Disolver 25 mg de Espiramicina SR-FA en *Diluyente* y diluir a 100 ml con *Diluyente*.

Solución estándar A - Transferir 2,0 ml de *Solución madre del estándar* a un matraz aforado de 100 ml, diluir y completar a volumen con *Diluyente*.

Solución estándar B - Transferir 5,0 ml de *Solución madre del estándar* a un matraz aforado de 100 ml, diluir y completar a volumen con *Diluyente*.

Solución estándar C - Disolver 5 mg de Espiramicina SR-FA en 25 ml de *Fase móvil* y calentar a 60 °C en un baño de agua durante 30 minutos.

Solución muestra - Disolver 25 mg de Espiramicina en *Diluyente*, transferir a un matraz aforado de 100 ml y completar a volumen con *Diluyente*.

Aptitud del sistema (ver 100. *Cromatografía*) - Cromatografiar la *Solución estándar A* y registrar las respuestas de los picos según se indica en *Procedimiento*: Cromatografiar la *Solución estándar B* y registrar las respuestas de los picos según se indica en *Procedimiento*: el ensayo solo es válido si en el cromatograma obtenido se observa un pico significativo con un tiempo de retención relativo a espiramicina I de aproximadamente 1,1. Cromatografiar la *Solución estándar C* y registrar las respuestas de los picos según se indica en *Procedimiento*: la resolución *R* entre los picos de neoespiramicina I

(Impureza A: (4*R*,5*S*,6*S*,7*R*,9*R*,10*R*,11*E*, 16*R*)-6-[[3,6-dideoxi-3-(dimetilamino)-β-*D*-glucopiranosil]oxi]-4-hidroxi-5-metoxi-9,16-dimetil-7-(2-oxometil)-10-[[2,3,4,6-tetradeoxi-4-(dimetilamino)-*D*-eritro-hexapiranosil]oxi]oxaciclohexadecan-11,13-dien-ona), que eluye en primer lugar y la espiramicina I (que eluye entre los 13 y 17 minutos) no debe ser menor a 6,3.

Procedimiento - Inyectar por separado en el cromatógrafo volúmenes iguales (aproximadamente 20 µl) de la *Solución estándar A* y la *Solución muestra*. Cromatografiar la *Solución muestra* durante al menos tres veces el tiempo de retención del pico de Espiramicina I. Registrar los cromatogramas y medir las respuestas de todos los picos: a excepción de los picos correspondientes a espiramicina I, II y III en el cromatograma obtenido a partir de la *Solución muestra*, la respuesta de ningún pico debe ser mayor que la del pico principal obtenido con la *Solución estándar A* (2,0 %). Ignorar cualquier pico con una respuesta menor a 0,05 veces la respuesta del pico principal obtenido con la *Solución estándar A*.

Composición

Sistema cromatográfico, Solución de hidróxido de sodio, Solución reguladora de pH 2,2, Fase móvil, Diluyente, Solución madre del estándar y Solución muestra - Proceder según se indica para *Sustancias relacionadas*.

Aptitud del sistema (ver 100. *Cromatografía*) - Cromatografiar la *Solución madre del estándar* y registrar las respuestas de los picos según se indica *Procedimiento*: la desviación estándar relativa de inyecciones repetidas para el pico de espiramicina I no debe ser mayor de 1,0 %.

Procedimiento - Inyectar por separado en el cromatógrafo volúmenes iguales (aproximadamente 20 µl) de la *Solución madre del estándar* y la *Solución muestra*. Cromatografiar la *Solución muestra* durante al menos tres veces el tiempo de retención del pico de espiramicina I. Registrar los cromatogramas y medir las respuestas de todos los picos. Calcular la cantidad en porcentaje de Espiramicina I, II y III: no debe contener menos de 80,0 % de Espiramicina I; no debe contener más de 5,0 % de Espiramicina II y no más de 10,0 % de Espiramicina III. La suma del contenido de Espiramicina I, II y III no debe ser menor de 90,0 %, calculado sobre la sustancia seca.

Límite de metales pesados <590>

Método VI. Preparar la *Solución muestra* a partir de 1,0 g de Espiramicina y la *Solución estándar* empleando 2 ml de *Solución estándar de plomo* (10 ppm). No más de 0,002 %.

Pérdida por secado <680>

Secar 500 mg de Espiramicina sobre pentóxido de fósforo a 80 °C durante 6 horas a una presión que no exceda los 5 mm Hg: no debe perder más de 3,5 % de su peso.

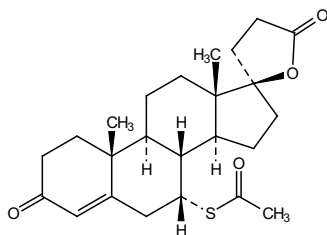
Determinación del residuo de ignición <270>

No más de 0,1 %.

VALORACIÓN

Proceder según se indica en 770. *Valoración microbiológica de antibióticos.*

ESPIRONOLACTONA



C₂₄H₃₂O₄S

PM: 416,6

52-01-7

Definición - Espironolactona es γ -Lactona del ácido (7 α ,17 α)-7-(acetiltio)-17-hidroxi-3-oxopregn-4-eno-21-carboxílico. Debe contener no menos de 97,0 por ciento y no más de 103,0 por ciento de C₂₄H₃₂O₄S, calculado sobre la sustancia seca y debe cumplir con las siguientes especificaciones.

Caracteres generales - Polvo cristalino casi blanco. Estable al aire. Fácilmente soluble en benceno y cloroformo; soluble en acetato de etilo y alcohol; poco soluble en aceites fijos y metanol; prácticamente insoluble en agua.

Presenta polimorfismo.

Sustancia de referencia - Espironolactona SR-FA.

CONSERVACIÓN

En envases bien cerrados.

ENSAYOS

Identificación

A - Absorción infrarroja <460>. *En solución.*

Solvente: cloroformo.

Concentración: 1 en 20.

B - Absorción ultravioleta <470>

Solvente: metanol.

Concentración: 10 μ g por ml.

Las absorbancias a 238 nm, calculadas sobre la sustancia seca, no deben diferir en más de 3,0 %.

C - Agregar 100 mg de Espironolactona a una mezcla de 10 ml de agua y 2 ml de hidróxido de sodio 1 N, calentar la mezcla a ebullición durante 3 minutos, enfriar y agregar 1 ml de ácido acético glacial y 1 ml de acetato de plomo (SR): se debe formar un precipitado castaño o negro de sulfuro de plomo.

Determinación del punto de fusión <260>

Entre 198 y 209 °C, con descomposición. Ocasionalmente puede observarse una fusión preliminar aproximadamente a 135 °C, seguida de re-solidificación.

Determinación de la rotación óptica <170>

Rotación específica: Entre -33° y -37°.

Solución muestra: 10 mg por ml, en cloroformo.

Límite de mercaptanos

Agitar 2,0 g de Espironolactona con 30 ml de agua y filtrar. A 15 ml del filtrado, agregar 3 ml de almidón (SR) y titular con iodo 0,010 N empleando una microbureta. Realizar una determinación con un blanco y hacer las correcciones necesarias (ver 780. *Volumetría*). No se deben consumir más de 0,10 ml de iodo 0,010 N.

Pérdida por secado <680>

Secar a 105 °C durante 2 horas: no debe perder más de 0,5 % de su peso.

Impurezas comunes <510>

Solución muestra y Solución estándar: emplear cloroformo como solvente.

Fase móvil: Acetato de butilo.

Revelador: 5.

Impurezas orgánicas volátiles <520>

Método III.

Solvente: dimetilsulfóxido.

VALORACIÓN

Sistema cromatográfico - Emplear un equipo para cromatografía de líquidos con un detector ultravioleta ajustado a 230 nm y una columna de 15 cm \times 4,6 mm con fase estacionaria constituida por octadecilsilano químicamente unido a partículas porosas de sílice de 3 a 10 μ m de diámetro. El caudal debe ser aproximadamente 1,0 ml por minuto.

Fase móvil - Metanol y agua (60:40). Filtrar y desgasificar. Hacer los ajustes necesarios (ver *Aptitud del sistema* en 100. *Cromatografía*).

Diluyente - Acetonitrilo y agua (1:1).

Preparación estándar - Disolver una cantidad exactamente pesada de Espironolactona SR-FA en *Diluyente* y diluir cuantitativamente con la misma mezcla para obtener una solución de aproximadamente 0,5 mg por ml.

Preparación muestra - Pesar exactamente alrededor de 50 mg de Espironolactona, transferir a un matraz aforado de 100 ml, completar a volumen con *Diluyente* y mezclar.

Aptitud del sistema (ver 100. *Cromatografía*) - Cromatografiar la *Preparación estándar* y registrar las respuestas de los picos según se indica en *Procedimiento*: el factor de asimetría no debe ser mayor de 2; y la desviación estándar relativa para inyecciones repetidas no debe ser mayor de 1,5 %.

Procedimiento - Inyectar por separado en el cromatógrafo volúmenes iguales (aproximadamente 20 μ l) de la *Preparación estándar* y la *Preparación*

muestra, registrar los cromatogramas y medir las respuestas de los picos principales. Calcular la cantidad de $C_{24}H_{32}O_4S$ en la porción de Espironolactona en ensayo.

ESTEÁRICO, ÁCIDO

57-11-4

Definición - Ácido Esteárico es Ácido octadecanoico. Se elabora a partir de grasas y aceites obtenidos de fuentes comestibles y es una mezcla de ácido esteárico ($C_{18}H_{36}O_2$) y ácido palmítico ($C_{16}H_{32}O_2$). Ácido Esteárico no debe contener menos de 40,0 por ciento de $C_{18}H_{36}O_2$ y la suma de los dos ácidos no debe ser menor de 90,0 por ciento y debe cumplir con las siguientes especificaciones. [NOTA: Ácido Esteárico cuyo rótulo declara que es exclusivamente para uso externo, no necesita prepararse a partir de fuentes comestibles.]

Caracteres generales - Sólido cristalino, algo brillante, blanco o ligeramente amarillento, o polvo blanco o amarillento. Fácilmente soluble en cloroformo y en éter; soluble en alcohol; prácticamente insoluble en agua.

Sustancia de referencia - Ácido Esteárico SR-FA.

CONSERVACIÓN

En envases bien cerrados.

ENSAYOS

Determinación de la temperatura de solidificación <180>

No debe ser menor de 54 °C.

Determinación del índice de iodo <480>

Proceder como se indica en *Método I*, excepto que deben emplearse 35 ml de cloroformo. No más de 4.

Determinación del residuo de ignición <270>

No más de 4 mg, determinado sobre una porción de 4 g (0,1 %).

Límite de metales pesados <590>

Método II. No más de 10 ppm.

Ácidos minerales

Agitar 5 g de Ácido Esteárico fundido con un volumen igual de agua caliente durante 2 minutos, enfriar y filtrar: la solución obtenida no debe desarrollar coloración rojiza por el agregado de 1 gota de naranja de metilo (SR).

Grasa neutra o parafina

Transferir 30 ml de solución de carbonato de sodio anhidro (1 en 60) a un matraz, agregar 1 g de Ácido Esteárico, mezclar y calentar a ebullición: la solución resultante, mientras esté caliente, no debe presentar más que una ligera opalescencia.

Impurezas orgánicas volátiles <520>

Método III.

Solvente: dimetilsulfóxido.

VALORACIÓN

Sistema cromatográfico - Emplear un cromatógrafo de gases equipado con un detector de ionización a la llama y una columna preferentemente de vidrio, de 1,5 m × 3 mm, con fase estacionaria constituida por poliéster de succinato de dietilenglicol al 15 % sobre un soporte formado por tierra silícea para cromatografía de gases, mezcla de tierra de diatomeas y carbonato de sodio, fundida y calcinada a una temperatura de 900 °C. [NOTA: la tierra silícea se lava con ácido y luego con agua hasta neutralidad, pero no con bases]. Mantener la columna a una temperatura de 165 °C y el inyector y el detector a 210 °C. Emplear helio como gas transportador.

Preparación estándar - Transferir aproximadamente 50 mg de Ácido Esteárico SR-FA y aproximadamente 50 mg de ácido palmítico a un erlenmeyer adecuado para calentar a reflujo. Agregar 5,0 ml de una solución preparada disolviendo 14 g de trifluoruro de boro en 100 ml de metanol, mezclar y calentar a reflujo durante 15 minutos o hasta disolución. Enfriar, transferir la mezcla mediante la ayuda de 10 ml de éter de petróleo para cromatografía a una ampolla de decantación de capacidad adecuada, agregar 10 ml de agua y 10 ml de solución saturada de cloruro de sodio. Agitar, dejar separar las fases y descartar la capa acuosa inferior. Filtrar la fase etérea a través de 6 g de sulfato de sodio anhidro, previamente lavado con éter de petróleo para cromatografía y transferir a un matraz apropiado.

Preparación muestra - Pesar exactamente alrededor de 100 mg de Ácido Esteárico y proceder según se indica en *Preparación estándar* comenzando donde dice "...Agregar 5,0 ml de una solución preparada...".

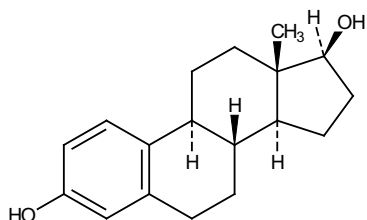
Aptitud del sistema (ver 100. *Cromatografía*) - Cromatografiar la *Preparación estándar* y registrar las respuestas de los picos según se indica en *Procedimiento*: la resolución *R* entre los picos de palmitato de metilo y de estearato de metilo no debe ser menor de 2,0 y el coeficiente de variación de cinco inyecciones repetidas no debe ser mayor de 1,5 % para estearato de metilo y palmitato de metilo.

Procedimiento - Inyectar por separado en el cromatógrafo volúmenes iguales (aproximadamente 2 µl) de la *Preparación estándar* y de la *Preparación muestra*, registrar los cromatogramas y medir las respuestas de los picos de los ésteres de los ácidos grasos. Calcular la cantidad de $C_{18}H_{36}O_2$ en la porción de Ácido Esteárico en ensayo.

ROTULADO

Indicar en el rótulo cuando Ácido Esteárico esté destinado exclusivamente para uso externo.

ESTRADIOL



$C_{18}H_{24}O_2$ PM: 272,4 50-28-2

Definición - Estradiol es (17 β)-Estra-1,3,5(10)-trieno-3,17-diol. Debe contener no menos de 97,0 por ciento y no más de 103,0 por ciento de $C_{18}H_{24}O_2$, calculado sobre la sustancia anhidra y debe cumplir con las siguientes especificaciones.

Caracteres generales - Polvo cristalino o cristales pequeños blancos o casi blancos. Higroscópico. Soluble en alcohol, acetona, dioxano, clorofor-mo y soluciones de hidróxidos alcalinos; moderadamente soluble en aceites vegetales; prácticamente insoluble en agua.

Sustancias de referencia - Estradiol SR-FA. Estrona SR-FA.

CONSERVACIÓN

En envases inactivos de cierre perfecto.

ENSAYOS

Identificación

A - Absorción infrarroja <460>. *En suspensión*.

B - Absorción ultravioleta <470>

Solvente: alcohol.

Concentración: 50 μ g por ml.

Las absorvidades a 280 nm, calculadas sobre la sustancia anhidra, no deben diferir en más de 3,0 %.

Determinación del punto de fusión <260>

Método I. Entre 173 y 179 °C. [NOTA: secar sobre sílica gel durante al menos 16 hs].

Determinación de la rotación óptica <170>

Rotación específica: Entre + 76 ° y + 83 °.

Solución muestra: 10 mg por ml, en dioxano.

Determinación de agua <120>

Titulación volumétrica directa. No más de 3,5 %.

Pureza cromatográfica

[NOTA: preparar las soluciones en el momento de su uso].

Sistema cromatográfico - Emplear un equipo para cromatografía de líquidos con un detector ultravioleta ajustado a 280 nm y una columna de

25 cm \times 4,6 mm con fase estacionaria constituida por partículas porosas de sílice de 3 a 10 μ m de diámetro. El caudal debe ser aproximadamente 2,0 ml por minuto.

Fase móvil - 2,2,4-Trimetilpentano, cloruro de *n*-butilo y metanol (45:4:1). Filtrar y desgasificar. Hacer los ajustes necesarios (ver *Aptitud del sistema en 100. Cromatografía*).

Diluyente - Cloruro de *n*-butilo y metanol (5:1).

Solución muestra - Pesar exactamente alrededor de 70 mg de Estradiol, transferir a un matraz aforado de 10 ml, disolver en *Diluyente*, mezclar vigorosamente, completar a volumen con el mismo solvente y mezclar.

Aptitud del sistema (ver 100. *Cromatografía*) - Cromatografiar la *Solución muestra* y registrar las respuestas de los picos según se indica en *Procedimiento*: la resolución *R* entre los picos de estradiol y de cualquier impureza no debe ser menor de 1,0; la eficiencia de la columna no debe ser menor de 800 platos teóricos; el factor de asimetría no debe ser mayor de 1,5; la desviación estándar relativa para inyecciones repetidas no debe ser mayor de 2,0 %.

Procedimiento - Inyectar en el cromatógrafo aproximadamente 10 μ l de la *Solución muestra*, registrar el cromatograma y medir las respuestas de todos los picos. Calcular el porcentaje de cada impureza en la porción de Estradiol en ensayo, relacionando la respuesta del pico de cada impureza y la suma de las respuestas de todos los picos: no debe contener más de 0,5 % de cualquier impureza y no debe contener más de 1,0 % de impurezas totales.

VALORACIÓN

Sistema cromatográfico - Emplear un equipo para cromatografía de líquidos con un detector ultravioleta ajustado a 205 nm y una columna de 30 cm \times 3,9 mm con fase estacionaria constituida por octadecilsilano químicamente unido a partículas porosas de sílice de 3 a 10 μ m de diámetro. El caudal debe ser aproximadamente 1,0 ml por minuto.

Fase móvil - Acetonitrilo y agua (55:45). Filtrar y desgasificar. Hacer los ajustes necesarios (ver *Aptitud del sistema en 100. Cromatografía*).

Solución del estándar interno - Transferir aproximadamente 300 mg de *Etilparabeno* a un matraz aforado de 500 ml, completar a volumen con metanol y mezclar.

Preparación estándar - Disolver cantidades exactamente pesadas de Estradiol SR-FA y Estrona SR-FA en metanol para obtener una solución de aproximadamente 0,40 mg y 0,24 mg por ml, respectivamente. Transferir 10 ml de esta solución y

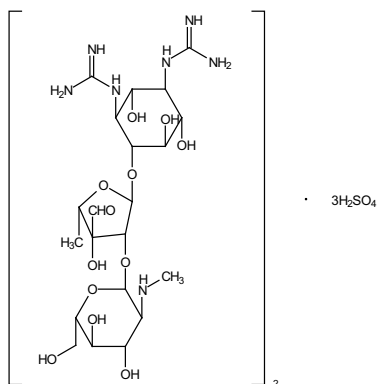
5 ml de la *Solución del estándar interno* a un matraz aforado de 200 ml. Agregar 100 ml de metanol, completar a volumen con agua y mezclar para obtener una solución de aproximadamente 20 µg de Estradiol SR-FA por ml.

Preparación muestra - Pesar exactamente alrededor de 100 mg de Estradiol, transferir a un matraz aforado de 250 ml, completar a volumen con metanol y mezclar. Transferir 10,0 ml de esta solución a un matraz aforado de 200 ml, agregar 5,0 ml de *Solución del estándar interno* y 100 ml de metanol, completar a volumen con agua y mezclar.

Aptitud del sistema (ver 100. *Cromatografía*) - Cromatografiar la *Preparación estándar* y registrar las respuestas de los picos según se indica en *Procedimiento*: la resolución *R* entre los picos de estradiol y la estrona no debe ser menor de 2,0; la desviación estándar relativa para inyecciones repetidas no debe ser mayor de 2,0 %.

Procedimiento - Inyectar por separado en el cromatógrafo volúmenes iguales (aproximadamente 25 µl) de la *Preparación estándar* y la *Preparación muestra*, registrar los cromatogramas y medir las respuestas de los picos principales. Los tiempos de retención relativos deben ser aproximadamente 0,7 para el estándar interno, 1,3 para la estrona y 1,0 para el estradiol. Calcular la cantidad de C₁₈H₂₄O₂ en la porción de Estradiol en ensayo, relacionando las respuestas de los picos del estradiol y las del estándar interno.

ESTREPTOMICINA, SULFATO DE



(C₂₁H₃₉N₇O₁₂)₂ · 3H₂SO₄ PM: 1457,4 3810-74-0

Definición - Sulfato de Estreptomicina es Sulfato de *O*-2-deoxi-2-(metilamino)- α -*L*-glucopiranosil-(1 \rightarrow 2)-*O*-5-deoxi-3-*C*-formil- α -*L*-lixofuranosil-(1 \rightarrow 4)-*N,N'*-bis(aminoiminometil)-*D*-estreptamina (3:2). Debe tener una potencia equivalente a no menos de 650 μ g y no más de 850 μ g de estreptomicina (C₂₁H₃₉N₇O₁₂) por mg y debe cumplir con las siguientes especificaciones.

Caracteres generales - Polvo blanco o casi blanco. Inodoro. Higroscópico, estable al aire y a la exposición a la luz. Sus soluciones son desde ácidas hasta prácticamente neutras al tornasol. Fácilmente soluble en agua; muy poco soluble en alcohol; prácticamente insoluble en cloroformo.

Sustancia de referencia - Sulfato de Estreptomicina SR-FA.

CONSERVACIÓN

En envases de cierre perfecto.

ENSAYOS

Identificación

A - *Reactivo de cloruro férrico* - Disolver 5 g de cloruro férrico en 50 ml de ácido clorhídrico 0,1 N. Transferir 2,5 ml de esta solución a un matraz aforado de 100 ml, completar a volumen con ácido clorhídrico 0,01 N y mezclar. [NOTA: preparar este reactivo en el momento de su uso].

Procedimiento - Disolver una cantidad exactamente pesada de Sulfato de Estreptomicina en agua y diluir con agua para obtener una solución de aproximadamente 1 mg por ml. A 5 ml de esta solución, agregar 2,0 ml de hidróxido de sodio 1 N y calentar en un baño de agua durante 10 minutos.

Enfriar en agua helada durante 3 minutos, luego agregar 2,0 ml de ácido clorhídrico 1,2 N y mezclar. Agregar 5 ml de *Reactivo de cloruro férrico* y mezclar: se debe producir un color violeta.

B - Debe responder a los ensayos para *Sulfato* <410>.

Determinación del pH <250>

Entre 4,5 y 7,0, determinado sobre una solución de aproximadamente 200 mg de Estreptomicina por ml.

Pérdida por secado <680>

Secar 100 mg en un pesafiltro provisto de perforación capilar al vacío a una presión que no exceda los 5 mm Hg, a 60 °C durante 3 horas: no debe perder más de 5,0 % de su peso.

Ensayo de endotoxinas bacterianas <330>

Cuando en el rótulo se indique que el Sulfato de Estreptomicina es estéril, no debe contener más de 0,25 Unidades de Endotoxina por mg de Estreptomicina.

Ensayos de esterilidad <370>

Cuando en el rótulo se indique que el Sulfato de Estreptomicina es estéril, debe cumplir con los requisitos según se indica en *Método de filtración por membrana*.

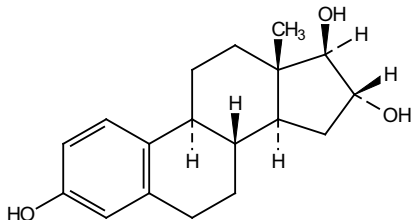
VALORACIÓN

Procedimiento - Proceder según se indica en <770>. *Valoración microbiológica de antibióticos*, empleando un volumen exactamente medido de la *Preparación muestra* diluida cuantitativamente con agua para obtener una *Preparación muestra diluida* con una concentración igual al nivel de dosis intermedio del *Estándar*.

ROTULADO

Cuando el Sulfato de Estreptomicina esté destinado para la preparación de formas farmacéuticas de administración parenteral, se debe indicar que debe cumplir con los ensayos para *Endotoxinas bacterianas* y *Esterilidad*.

ESTRIOL



$C_{18}H_{24}O_3$ PM: 288,4 50-27-1

Definición - Estriol es (16 α ,17 β)-Estra-1,3,5(10)-trieno-3,16,17-triol. Debe contener no menos de 97,0 por ciento y no más de 103,0 por ciento de $C_{18}H_{24}O_3$, calculado sobre la sustancia seca y debe cumplir con las siguientes especificaciones.

Caracteres generales - Polvo cristalino blanco o casi blanco. Funde aproximadamente a 280 °C. Soluble en acetona, cloroformo, dioxano, éter y aceites vegetales; moderadamente soluble en alcohol; insoluble en agua.

Sustancia de referencia - Estriol SR-FA.

CONSERVACIÓN

En envases inactínicos de cierre perfecto.

ENSAYOS

Identificación

A - Absorción infrarroja <460>. *En fase sólida.*

B - Absorción ultravioleta <470>

Solvente: alcohol.

Concentración: 100 μ g por ml.

Disolución completa <280>

Disolver 250 mg de Estriol en 5 ml de piridina: la solución debe ser transparente y exenta de sólidos no disueltos.

Determinación de la rotación óptica <170>

Rotación específica: Entre +54° y +62°.

Solución muestra: 4 mg por ml, en dioxano.

Pérdida por secado <680>

Secar a 105 °C durante 3 horas: no debe perder más de 0,5 % de su peso.

Determinación del residuo de ignición <270>

No más de 0,1 %.

Pureza cromatográfica

Fase estacionaria - Emplear una placa para cromatografía en capa delgada (ver 100. *Cromatografía*) recubierta con gel de sílice para cromatografía, de 0,25 mm de espesor.

Fase móvil - Cloroformo, metanol, acetona y ácido acético (90:5:5:5). [NOTA: preparar inmediatamente antes de su uso.]

Diluyente - Dioxano y agua (9:1).

Solución muestra - Preparar una solución de Estriol en *Diluyente* de aproximadamente 20,0 mg por ml.

Solución madre del estándar - Preparar una solución de Estriol SR-FA en *Diluyente* de aproximadamente 20,0 mg por ml.

Soluciones estándar - Preparar una serie de diluciones de la *Solución madre del estándar* en *Diluyente* para obtener las siguientes soluciones:

Soluciones estándar	Concentración (mg por ml)	% con respecto a la muestra
A	0,40	2,0
B	0,20	1,0
C	0,10	0,5
D	0,05	0,25

Cámara cromatográfica - Revestir una cámara (ver 100. *Cromatografía*) con papel absorbente y verter en la cámara 200 ml de *Fase móvil*. Equilibrar la cámara durante 15 minutos antes de su uso.

Revelador - Metanol y ácido sulfúrico (7:3).

Procedimiento - Aplicar por separado sobre la placa 5 μ l de la *Solución muestra*, 5 μ l de *Solución madre del estándar* y 5 μ l de *Soluciones estándar* A, B, C y D. Dejar secar las aplicaciones y desarrollar los cromatogramas hasta que el frente del solvente haya recorrido aproximadamente tres cuartas partes de la longitud de la placa. Retirar la placa de la cámara, marcar el frente del solvente y dejar secar al aire. Pulverizar sobre la placa con *Revelador* y calentar a 100 °C durante 15 minutos. El valor de R_f de la mancha principal en el cromatograma obtenido a partir de la *Solución muestra* debe ser similar al obtenido con la *Solución madre del estándar*. Si en el cromatograma de la *Solución muestra* se observan manchas secundarias a la mancha principal, estimar la concentración de cada una por comparación con las manchas obtenidas en los cromatogramas de las *Soluciones estándar* A, B, C y D. La suma de las impurezas en la *Solución muestra* no debe ser mayor de 2,0 %.

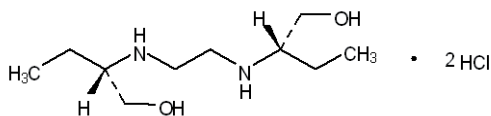
VALORACIÓN

Preparación muestra - Pesar exactamente alrededor de 50 mg de Estriol, disolver en alcohol, diluir hasta 100,0 ml y mezclar. Diluir 10,0 ml de esta solución con alcohol a 100,0 ml.

Preparación estándar - Pesar exactamente una cantidad de Estriol SR-FA y disolver en alcohol para obtener una solución de aproximadamente 50 µg por ml.

Procedimiento - Determinar las absorbancias de ambas soluciones en celdas de 1 cm, a la longitud de onda de máxima absorción, aproximadamente 281 nm, con un espectrofotómetro. Calcular la cantidad de $C_{18}H_{24}O_3$ en la porción de Estriol en ensayo.

ETAMBUTOL, CLORHIDRATO DE



$C_{10}H_{24}N_2O_2 \cdot 2HCl$ PM: 277,2 1070-11-7

Definición - Clorhidrato de Etambutol es Di-clorhidrato de (+)-2,2'-(etilendiimino)-di-1-butanol. Debe contener no menos de 98,0 por ciento y no más de 100,5 por ciento de $C_{10}H_{24}N_2O_2 \cdot 2HCl$, calculado sobre la sustancia seca y debe cumplir con las siguientes especificaciones.

Caracteres generales - Polvo cristalino blanco. Fácilmente soluble en agua; soluble en alcohol y metanol; poco soluble en éter y cloroformo.

Sustancia de referencia - Clorhidrato de Etambutol SR-FA.

CONSERVACIÓN

En envases bien cerrados.

ENSAYOS

Identificación

A - Absorción infrarroja <460>. *En fase sólida.*

B - Una solución de Clorhidrato de Etambutol al 10 % debe responder al ensayo para *Cloruro* <410>.

C - Examinar los cromatogramas obtenidos en *Límite de 2-aminobutanol*. La mancha principal en el cromatograma obtenido a partir de la *Solución muestra B* se debe corresponder en valor de R_f , tamaño e intensidad a la mancha principal obtenida con la *Solución estándar B*.

Determinación de la rotación óptica <170>

Rotación específica: Entre +6,0° y +6,7°.

Solución muestra: 100 mg por ml, en agua.

Límite de 2-aminobutanol

Fase estacionaria - Emplear una placa para cromatografía en capa delgada (ver 100. *Cromatografía*) recubierta con gel de sílice para cromatografía, de 0,25 mm de espesor.

Fase móvil - Metanol, agua y amoníaco concentrado (75:15:10).

Revelador - Disolver 200 mg de ninhidrina en 10 ml de etanol y agregar 2 ml de ácido acético glacial.

Solución muestra A - Disolver 500 mg de Clorhidrato de Etambutol en metanol y diluir a 10 ml con el mismo solvente.

Solución muestra B - Diluir 1 ml de *Solución muestra A* a 10 ml con metanol.

Solución estándar A - Disolver 50 mg de 2-aminobutanol en metanol y diluir a 10 ml con el mismo solvente. Diluir 1,0 ml de esta solución a 10 ml con metanol.

Solución estándar B - Disolver 50 mg de Clorhidrato de Etambutol SR-FA en metanol y diluir a 10 ml con el mismo solvente.

Procedimiento - Aplicar por separado sobre la placa 2 μ l de las *Soluciones muestra A y B* y 2 μ l de las *Soluciones estándar A y B*. Dejar secar las aplicaciones y desarrollar los cromatogramas hasta que el frente del solvente haya recorrido aproximadamente tres cuartas partes de la longitud de la placa. Dejar secar al aire, calentar a 110 °C durante 10 minutos, enfriar, pulverizar sobre la placa con *Revelador* y calentar a 110 °C durante 5 minutos: la mancha correspondiente al 2-aminobutanol en el cromatograma obtenido a partir de la *Solución muestra A* no debe ser más intensa que la mancha obtenida con la *Solución estándar A* (1,0 %).

Límite de metales pesados <590>

Método II. No más de 0,002 %.

Pérdida por secado <680>

Secar a 105 °C durante 2 horas: no debe perder más de 0,5 % de su peso.

Impurezas comunes <510>

Solución muestra y Solución estándar: emplear metanol como solvente.

Fase móvil: metanol e hidróxido de amonio (18:1).

Revelador: 16.

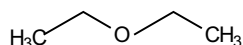
Impurezas orgánicas volátiles <520>

Método I.

VALORACIÓN

Pesar exactamente alrededor de 200 mg de Clorhidrato de Etambutol, disolver en una mezcla de 100 ml de ácido acético glacial y 5 ml de acetato mercúrico (SR). Agregar cristal violeta (SR) y titular con ácido perclórico 0,1 N (SV) hasta punto final verde azulado. Realizar una determinación con un blanco y hacer las correcciones necesarias (ver 780. *Volumetría*). Cada ml de ácido perclórico 0,1 N equivale a 13,86 mg de $C_{10}H_{24}N_2O_2 \cdot 2HCl$.

ÉTER ANESTÉSICO



C₄H₁₀O PM: 74,1 60-29-7

Definición - Éter Anestésico es 1,1'-oxibisetano. Puede contener un antioxidante no volátil a una concentración apropiada y debe cumplir con las siguientes especificaciones.

Caracteres generales - Líquido límpido e incoloro, volátil, muy fluido, altamente inflamable. Miscible con aceites grasos y alcohol. Soluble en agua.

CONSERVACIÓN

En envases inactínicos herméticos, en un sitio fresco. El contenido de un envase parcialmente vacío puede deteriorarse rápidamente.

ENSAYOS

Identificación

A - Debe cumplir con el ensayo *Determinación de la densidad relativa* <160>.

B - Debe cumplir con el ensayo *Determinación del intervalo de destilación* <240>.

Peróxidos

Transferir 8 ml de ioduro de potasio y almidón (SR) a una probeta con tapón esmerilado. Completar a volumen con Éter Anestésico, mezclar y dejar reposar protegido de la luz durante 30 minutos: no se debe producir coloración.

Acetona y aldehídos

Transferir 10,0 ml de Éter Anestésico a una probeta con tapón esmerilado, agregar 1 ml de tetraiodomercuriato de potasio (SR) y agitar durante 10 segundos. Dejar reposar al amparo de la luz durante 5 minutos: la fase inferior debe presentar una ligera opalescencia.

Si el Éter Anestésico no cumple con este ensayo, pero si con el ensayo para *Peróxidos*; destilar 40 ml hasta que solo queden 5 ml. Recolectar el destilado en un envase enfriado en un baño de hielo y repetir este ensayo empleando 10,0 ml del destilado.

Acidez

A 20 ml de alcohol, agregar 0,25 ml de azul de bromotimol (SR1) y, gota a gota, hidróxido de sodio 0,02 M hasta que aparezca una coloración azul persistente durante 30 segundos. Agregar 25 ml de Éter Anestésico. Agitar y agregar nuevamente, gota a gota, hidróxido de sodio 0,02 M hasta

que reaparezca la coloración azul persistente durante 30 segundos. No deben consumirse más de 0,4 ml de hidróxido de sodio 0,02 M.

Determinación de la densidad relativa <160>

Entre 0,714 y 0,716.

Determinación del intervalo de destilación <240>

Método I.

[NOTA: No destilar nunca la muestra si no cumple con el ensayo para *Peróxidos*]. El Éter Anestésico debe destilar completamente entre 34 y 35 °C. Realizar el ensayo empleando un dispositivo apropiado como fuente de calor y trabajar con precaución, evitando calentar directamente el envase por encima del nivel del líquido.

Sustancias no volátiles

[NOTA: comprobar previamente que el Éter Anestésico cumple con el ensayo para *Peróxidos*]. Evaporar 50 ml de Éter Anestésico en un baño de agua a sequedad. Secar el residuo en una estufa entre 100 y 105 °C. El residuo no debe pesar más de 1 mg (0,002 %).

Sustancias aromáticas extrañas

Humedecer con 5 ml de Éter Anestésico un disco de papel de filtro de 80 mm de diámetro. Dejar evaporar. No se debe percibir ningún olor extraño inmediatamente después de la evaporación.

Determinación de agua <120>

Titulación volumétrica directa. No más de 0,2 %, determinado sobre 20 ml.

ROTULADO

Indicar en el rótulo el nombre y la concentración del antioxidante no volátil empleado.

ETILCELULOSA

9004-57-3

Definición - Etilcelulosa es el Éter etílico de la celulosa. Es celulosa parcialmente *o*-etilada. Debe contener no menos de 44,0 por ciento y no más de 51,0 por ciento de grupos etoxi (-OC₂H₅) calculado sobre la sustancia seca y debe cumplir con las siguientes especificaciones.

Caracteres generales - Polvo o polvo granuloso blanco o blanco-amarillento. Inodoro. Soluble en cloruro de metileno y en una mezcla de 20 g de alcohol y 80 g de tolueno; poco soluble en acetato de etilo y metanol; prácticamente insoluble en agua, glicerol al 85 % y propilenglicol. Sus soluciones pueden presentar una ligera opalescencia.

CONSERVACIÓN

En envases bien cerrados.

ENSAYOS

Identificación

Absorción infrarroja <460>. Proceder según se indica en *Identificación por medio de espectros de referencia*.

Acidez o alcalinidad

A 0,5 g de Etilcelulosa agregar 25 ml de agua libre de dióxido de carbono y agitar durante 15 minutos. Filtrar a través de un filtro de vidrio sinterizado de porosidad fina. Transferir 10 ml de esta solución a un erlenmeyer y agregar 0,1 ml de Fenoltaleína (SR1) y 0,5 ml de hidróxido de sodio 0,01 N: la solución debe ser rosa. Transferir 10 ml de la solución a un erlenmeyer y agregar 0,1 ml de Rojo de metilo (SR1) y 0,5 ml de ácido clorhídrico 0,01 N: la solución debe ser roja.

Determinación de la viscosidad <190>

Agitar hasta disolver una porción de Etilcelulosa equivalente a 5,00 g de la sustancia seca con 95 g de una mezcla de 20 g de alcohol y 80 g de tolueno. Determinar la viscosidad empleando un viscosímetro capilar a 25 °C: cuando en el rótulo se indique que la viscosidad nominal debe ser mayor de 6 mPa.s, no debe ser menor de 80,0 ni mayor de 120,0 %; y cuando en el rótulo se indique que la viscosidad nominal debe ser menor de 6 mPa.s, no debe ser menor de 75,0 ni mayor de 140,0 %.

Acetaldehído

Solución estándar - Pesar exactamente 1,0 g de acetaldehído, transferir a un matraz aforado de 100 ml, disolver con agua y completar a volumen con el mismo solvente. Transferir 5,0 ml de esta solución a un matraz aforado de 500 ml y completar a volumen con agua. [NOTA: preparar esta solu-

ción en el momento de su uso]. Transferir 3,0 ml de esta solución a una matraz aforado de 100 ml y completar a volumen con agua. Transferir 5 ml de esta solución a un matraz aforado de 25 ml, agregar 5 ml de una solución de 0,5 g por litro de clorhidrato de metilbenzotiazolinona-hidrazona y calentar a 60 °C, empleando un baño de agua durante 5 minutos. Agregar 2 ml de cloruro férrico-ácido sulfámico (SR) y calentar nuevamente a 60 °C durante 5 minutos. Enfriar y completar a volumen con agua.

Solución muestra - Pesar exactamente alrededor de 3,0 g de Etilcelulosa, transferir a un erlenmeyer de 250 ml con tapón esmerilado, agregar 10 ml de agua y agitar mecánicamente durante 1 hora. Dejar reposar durante 24 horas, filtrar y diluir el filtrado a 100 ml con agua. Proceder según se indica para *Solución estándar* comenzando donde dice "*Transferir 5 ml de esta solución a un matraz aforado de 25 ml...*": el color de la *Solución muestra* no debe ser más intenso que el obtenido con la *Solución estándar*.

Límite de cloruro

Solución muestra - Dispersar 250 mg de Etilcelulosa en 50 ml de agua, calentar a ebullición y dejar enfriar agitando ocasionalmente. Filtrar y descartar los primeros 10 ml del filtrado.

Procedimiento - A 10 ml del filtrado agregar 15 ml de agua. Agregar 1 ml de ácido nítrico al 12,5 % y transferir la mezcla a un tubo de ensayo que contenga 1 ml de nitrato de plata (SR) y proteger de la luz. Proceder del mismo modo con una mezcla constituida por 10 ml de solución de cloruro (5 ppm) (SL) y 5 ml de agua. Luego de 5 minutos, si la *Solución muestra* presenta opalescencia, ésta no debe ser más intensa que la del control (0,1 %).

Pérdida por secado <680>

Secar a 105 °C durante 2 horas: no debe perder más de 3 % de su peso.

Límite de metales pesados <590>

Método II. No más 0,002 %.

Determinación del residuo de ignición <270>

No más de 0,5 %.

VALORACIÓN

Sistema cromatográfico - Emplear un equipo para cromatografía de gases con un detector de ionización a la llama y una columna de acero inoxidable de 5 m × 2 mm con fase estacionaria constituida por tierra de diatomeas de 150 a 180 µm de diámetro impregnada con polidimetilsiloxano al 3 % p/p. Mantener el inyector y el detector aproximadamente a 200 °C y la columna aproximadamente a 80 °C. Se debe emplear nitrógeno como

gas transportador con un caudal de aproximadamente 15 ml por minuto.

Solución del estándar interno - Transferir 120 µl de tolueno a un matraz aforado de 10 ml y completar a volumen con *o*-xileno.

Precaución - El ácido iodhídrico y sus subproductos de reacción son muy tóxicos. Desarrollar todos los pasos de las preparaciones bajo campana.

Preparación estándar - Pesar exactamente 100,0 mg de ácido adípico, transferir a un recipiente de 10 ml de paredes gruesas con cierre hermético tipo septo, agregar 4,0 ml de *Solución del estándar interno* y 4,0 ml de ácido iodhídrico. Cerrar el recipiente herméticamente y pesarlo. Inyectar 50 µl de iodoetano a través del septo empleando una jeringa, pesar nuevamente el recipiente y calcular por diferencia la masa de iodoetano agregada. Agitar bien y dejar que las dos fases se separen. Emplear la fase superior.

Preparación muestra - Pesar exactamente alrededor de 50,0 mg de Etilcelulosa y 50,0 mg de ácido adípico, transferir a un recipiente de 5 ml de paredes gruesas con cierre hermético tipo septo y agregar 2,0 ml de *Solución del estándar interno*. Agregar cuidadosamente 2,0 ml de ácido iodhídrico, inmediatamente cerrar herméticamente el recipiente y pesarlo. Agitar el recipiente durante 30 segundos, calentar a aproximadamente 125 °C durante 10 minutos y dejar enfriar durante 2 minutos. Repetir estas operaciones dos veces. Dejar enfriar el recipiente durante 45 minutos y volver a pesar. Emplear la fase superior. [NOTA: se debe descartar la mezcla y preparar otra si la pérdida de peso es mayor a 10 mg].

Aptitud del sistema (ver 100. *Cromatografía*) - Cromatografiar la *Preparación estándar* y registrar la respuesta de los picos según se indica en *Procedimiento*: los tiempos de retención relativos deben ser aproximadamente 0,6 para iodoetano, 1,0 para tolueno y 2,3 para *o*-xileno. Ajustar la sensibilidad del sistema para que la altura de los dos picos principales sea al menos el 50 % de la escala completa del registrador. El ensayo sólo es válido si la resolución *R* entre los picos de iodoetano y tolueno no es menor de 2,0.

Procedimiento - Inyectar por separado en el cromatógrafo volúmenes iguales (aproximadamente 1 µl) de la *Preparación estándar* y la *Preparación muestra*, registrar los cromatogramas y medir las respuestas de los picos principales. Calcular el contenido en porcentaje de grupos etoxilos en la porción de Etilcelulosa en ensayo, por la fórmula siguiente:

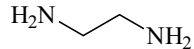
$$\frac{451.000R_M P_E}{312R_E P_M (100 - d)}$$

en la cual P_M es el peso en mg de Etilcelulosa empleado en la *Preparación muestra*, P_E es el peso en mg de iodoetano en la *Preparación estándar*, d es la pérdida de peso expresada en porcentaje, y R_M y R_E son los cocientes entre los picos de iodoetano y del estándar interno obtenidos a partir de la *Preparación muestra* y la *Preparación estándar*, respectivamente.

ROTULADO

Indicar en el rótulo la viscosidad nominal en mPa.s para una solución al 5 % p/p.

ETILENDIAMINA



$C_2H_8N_2$

PM: 60,1

107-15-3

Definición - Etilendiamina es 1,2-Etanodiamina. Debe contener no menos de 98,0 por ciento y no más de 100,5 por ciento de $C_2H_8N_2$ y debe cumplir con las siguientes especificaciones.

Caracteres generales - Líquido transparente incoloro o ligeramente amarillo. Miscible con agua y alcohol.

CONSERVACIÓN

En envases de cierre perfecto, bien llenos.

Precaución - Etilendiamina es cáustica y sus vapores son irritantes.

ENSAYOS

[NOTA: proteger de la exposición al aire, puede absorber rápidamente dióxido de carbono.]

Identificación

A 2 ml de una solución de sulfato cúprico al 1 %, agregar 3 gotas de una solución de Etilendiamina preparada disolviendo 1 ml de Etilendiamina en 6 ml de agua y agitar: se debe producir color azul púrpura.

Límite de metales pesados <590>

Método I. Evaporar a sequedad 5,0 ml de Etilendiamina en un baño de vapor, agregar 1 ml de ácido clorhídrico y 0,5 ml de ácido nítrico y evaporar a sequedad. Disolver el residuo obtenido en 20 ml de agua caliente, enfriar y diluir a 100 ml con agua. Mezclar y emplear 20 ml de esta solución. El límite es 20 ppm (0,002 %).

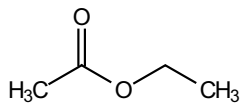
Impurezas orgánicas volátiles <520>

Método II.

VALORACIÓN

Pesar exactamente alrededor de 1 ml de Etilendiamina en un recipiente previamente pesado que contenga 25 ml de agua. Diluir con agua a 75 ml, agregar una mezcla de verde de bromocresol (SR) y rojo de metilo (SR) 5 en 6, mezclar y titular con ácido clorhídrico 1 N (SV). Realizar una determinación con un blanco y hacer las correcciones necesarias (ver 780. *Volumetría*). Cada ml de ácido clorhídrico 1 N equivale a 30,05 mg de $C_2H_8N_2$.

ETILO, ACETATO DE



C₄H₈O₂

PM: 88,1

141-78-6

Definición - Acetato de Etilo es Éster etílico del ácido acético. Debe contener no menos de 99,0 por ciento y no más de 100,5 por ciento de C₄H₈O₂ y debe cumplir con las siguientes especificaciones.

Caracteres generales - Líquido límpido, incoloro, volátil. Soluble en agua; miscible con acetona, alcohol, éter, cloruro de metileno, aceites fijos y aceites volátiles.

CONSERVACIÓN

En envases de cierre perfecto y evitar la exposición al calor excesivo.

ENSAYOS

Identificación

Líquido de olor característico que se volatiliza fácilmente incluso a baja temperatura y es inflamable; cuando se quema debe producir una llama amarilla.

Determinación de la densidad relativa <160>

Entre 0,894 y 0,898.

Acidez

A una solución de 2,0 ml de Acetato de Etilo en 10 ml de alcohol neutralizado, agregar 2 gotas de fenolftaleína (SR): no debe consumir más de 0,10 ml de hidróxido de sodio 0,10 N para ser neutralizada.

Ensayo de sustancias fácilmente carbonizables <350>

Transferir cuidadosamente 2 ml de Acetato de Etilo sobre 10 ml de ácido sulfúrico (SR) de manera de formar capas separadas: después de 15 minutos, la interfase entre los dos líquidos no debe desarrollar un color oscuro.

Límite de residuo no volátil

Transferir 50 ml de Acetato de Etilo a una cápsula de porcelana, previamente pesada, evaporar en un baño de vapor y secar a 105 °C durante 1 hora: el residuo no debe ser mayor de 0,02 %.

Límite de compuestos metílicos

Transferir 20 ml de Acetato de Etilo a un balón de 500 ml, agregar una solución de 20 g de hidróxido de sodio en 50 ml de agua. Agitar la mezcla

vigorosamente hasta que se produzca un líquido homogéneo, destilar y recolectar aproximadamente 25 ml del destilado. A 0,05 ml del destilado, agregar 1 gota de ácido fosfórico diluido al 5 % y 1 gota de solución de permanganato de potasio al 5 %. Mezclar, dejar reposar durante 1 minuto y agregar una solución de bisulfito de sodio 1 en 20, gota a gota, hasta que desaparezca el color del permanganato. Si persiste un color castaño, agregar 1 gota de ácido fosfórico diluido. A la solución incolora, agregar 5 ml de ácido cromotrópico (SR) preparado recientemente, y calentar en un baño de vapor a 60 °C durante 10 minutos: no se debe producir coloración violeta.

Pureza cromatográfica

Sistema cromatográfico - Emplear un cromatógrafo de gases equipado con un detector de ionización a la llama y una columna de 1,8 m × 4 mm con fase estacionaria constituida por carbono grafito con un área superficial nominal de 100 m² por g modificado con cantidades pequeñas de vaselina y polietilenglicol. Mantener la temperatura de la columna a 115 °C durante 6 minutos, luego se aumenta a razón de 16 °C por minuto hasta 200 °C y se mantiene a 200 °C durante 15 minutos.

Solución de resolución - Cloroformo, acetato de etilo, acetato de isobutilo y acetato de *n*-butilo (3:1:1:1).

Solución muestra - Emplear el Acetato de Etilo en ensayo.

Aptitud del sistema (ver 100. *Cromatografía*) - Cromatografiar 0,1 µl de la *Solución de resolución*, empleando una jeringa de 1 µl, y registrar las respuestas de los picos según se indica en *Procedimiento*: el factor de asimetría para el pico de acetato de etilo no debe ser mayor de 1,5; la resolución *R* entre los picos de cloroformo y acetato de etilo no debe ser menor de 1,3 y entre los picos de acetato de isobutilo y acetato de *n*-butilo no debe ser menor de 1,5. Los tiempos de retención relativos deben ser aproximadamente 0,9 para cloroformo, 2,7 para acetato de isobutilo y 2,8 para acetato de *n*-butilo.

Procedimiento - Inyectar por separado en el cromatógrafo volúmenes iguales (aproximadamente 0,06 µl) de Acetato de Etilo y la *Solución de resolución*, empleando una jeringa de 1 µl, registrar el cromatograma y medir las respuestas de todos los picos: la suma de las respuestas de todos los picos, excepto la respuesta del pico de acetato de etilo, no debe ser mayor de 1 % de la respuesta del pico de acetato de etilo.

Impurezas orgánicas volátiles <520>

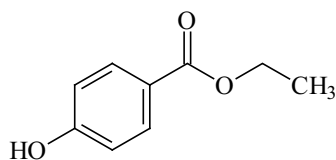
Método I. Cumple con los requisitos, haciendo las siguientes modificaciones al *Sistema cromatográfico*: emplear una columna capilar de sílice

fundida de $30\text{ m} \times 0,53\text{ mm}$ con fase estacionaria constituida por polietilenglicol de aproximadamente 15.000 con ligando diepóxido de $1\ \mu\text{m}$. El gas transportador debe tener una velocidad lineal de aproximadamente 10 cm por segundo . El gas de compensación adicional, nitrógeno, debe tener un flujo de aproximadamente 30 ml por minuto . La temperatura de la columna se debe programar manteniendo a $50\text{ }^\circ\text{C}$ durante 12 minutos, luego se debe aumentar hasta $175\text{ }^\circ\text{C}$ a razón de $8\text{ }^\circ\text{C por minuto}$, seguido de un incremento hasta $230\text{ }^\circ\text{C}$ a razón de $35\text{ }^\circ\text{C por minuto}$ y luego se debe mantener a esa temperatura durante 16 minutos.

VALORACIÓN

Pesar exactamente alrededor de $1,5\text{ g}$ de Acetato de Etilo en un recipiente con tapa, previamente pesado. Transferir el Acetato de Etilo a un erlenmeyer apropiado, agregar $50,0\text{ ml}$ de hidróxido de sodio $0,5\text{ N (SV)}$ y calentar a reflujo en un baño de vapor durante 1 hora. Dejar enfriar, agregar fenolftaleína (SR) y titular el exceso de hidróxido de sodio con ácido clorhídrico $0,5\text{ N (SV)}$. Realizar una determinación con un blanco y hacer las correcciones necesarias (ver *Titulaciones residuales* en 780. *Volumetría*). Cada ml de hidróxido de sodio $0,5\text{ N}$ equivale a $44,05\text{ mg}$ de $\text{C}_4\text{H}_8\text{O}_2$.

ETILPARABENO



$C_9H_{10}O_3$

PM: 166,2

120-47-8

Sinonimia - Nipagin A.

Definición - Etilparabeno es el Éster etílico del ácido 4-hidroxibenzoico. Debe contener no menos de 98,0 por ciento y no más de 102,0 por ciento de $C_9H_{10}O_3$ y debe cumplir con las siguientes especificaciones.

Caracteres generales - Polvo cristalino blanco o cristales incoloros, pequeños. Fácilmente soluble en acetona, alcohol, éter y propilenglicol; poco soluble en agua y glicerina.

Sustancia de referencia - Etilparabeno SR-FA.

CONSERVACIÓN

En envases bien cerrados.

ENSAYOS

Identificación

A - Absorción infrarroja <460>. *En suspensión.*

B - Examinar los cromatogramas obtenidos en *Pureza Cromatográfica*. La mancha principal en el cromatograma obtenido a partir de la *Solución muestra B* se debe corresponder en tamaño y valor de R_f a la mancha principal obtenida con la *Solución estándar B*.

Color de la solución

Proceder según se indica en *Color de la solución en Metilparabeno*.

Acidez

Proceder según se indica en *Acidez en Metilparabeno*.

Determinación del residuo de ignición <270>

No más de 0,1 %.

Pureza cromatográfica

Fase estacionaria - Emplear una placa para cromatografía en capa delgada (ver *100. Cromatografía*), recubierta con gel de sílice para cromatografía, con indicador de fluorescencia, de 0,25 mm de espesor.

Fase móvil - Metanol, agua y ácido acético glacial (70:30:1).

Solución muestra A - Preparar una solución de Etilparabeno en acetona que contenga 10 mg por ml.

Solución muestra B - Transferir 1 ml de *Solución muestra A* a un matraz aforado de 10 ml, completar a volumen con acetona y mezclar.

Solución estándar A - Transferir 0,5 ml de *Solución muestra A* a un matraz aforado de 100 ml, completar a volumen con acetona y mezclar.

Solución estándar B - Pesarse exactamente alrededor de 10 mg de Etilparabeno SR-FA, transferir a un matraz aforado de 10 ml, completar a volumen con acetona y mezclar.

Solución estándar C - Pesarse exactamente alrededor de 10 mg de *Metilparabeno*, transferir a un matraz aforado de 10 ml, agregar 1 ml de *Solución muestra A*, completar a volumen con acetona y mezclar.

Procedimiento - Aplicar por separado sobre la placa 2 μ l de las *Soluciones muestra A y B*, y 2 μ l de las *Soluciones estándar A, B y C*. Dejar secar las aplicaciones y desarrollar los cromatogramas hasta que el frente del solvente haya recorrido aproximadamente tres cuartas partes de la longitud de la placa. Retirar la placa de la cámara, marcar el frente del solvente y dejar secar. Examinar bajo luz ultravioleta a 254 nm. En el cromatograma obtenido con la *Solución muestra A*, cualquier mancha secundaria no debe ser mayor en tamaño e intensidad a la mancha principal obtenida con la *Solución estándar A* (0,5 %). El ensayo solo es válido si el cromatograma obtenido con la *Solución estándar C* presenta dos manchas completamente separadas.

Determinación del punto de fusión <260>

Entre 115 y 118 °C.

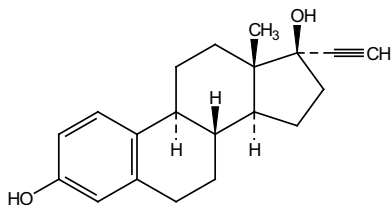
Impurezas orgánicas volátiles <520>

Método II.

VALORACIÓN

Pesarse exactamente alrededor de 1 g de Etilparabeno, transferir a un recipiente adecuado, agregar 20,0 ml de hidróxido de sodio 1 N (SV) y calentar a 70 °C durante 1 hora. Enfriar rápidamente en un baño de hielo. Titular a temperatura ambiente el exceso de hidróxido de sodio con ácido sulfúrico 1 N (SV), continuando la titulación hasta el segundo punto de inflexión y determinar el punto final potenciométricamente. Realizar una determinación con un blanco y hacer las correcciones necesarias (ver *Titulación residual en 780. Volumetría*). Cada ml de hidróxido de sodio 1 N equivale a 166,2 mg de $C_9H_{10}O_3$.

ETINILESTRADIOL



$C_{20}H_{24}O_2$ PM: 296,4 57-63-6

Definición - Etinilestradiol es (17 α)-19-Norpregna-1,3,5(10)-trien-20-ino-3,17-diol. Debe contener no menos de 97,0 por ciento y no más de 102,0 por ciento de $C_{20}H_{24}O_2$, calculado sobre la sustancia seca y debe cumplir con las siguientes especificaciones.

Caracteres generales - Polvo cristalino blanco o casi blanco. Inodoro. Soluble en aceites vegetales, alcohol, cloroformo, éter y en soluciones de hidróxidos alcalinos; insoluble en agua.

Presenta polimorfismo.

Sustancia de referencia - Etinilestradiol SR-FA.

CONSERVACIÓN

En envases inactínicos de cierre perfecto, no metálicos.

ENSAYOS

Precaución - Manipular con cuidado el Etinilestradiol.

Identificación

A - Absorción infrarroja <460>. En fase sólida.

B - Absorción ultravioleta <470>

Solvente: alcohol.

Concentración: 50 μ g por ml.

Las absorbancias a 281 nm, calculadas sobre la sustancia seca, no deben diferir en más de 3,0 %.

Determinación del punto de fusión <260>

Entre 180° y 186 °C. Puede existir una modificación polimórfica que funde entre 142 y 146 °C.

Determinación de la rotación óptica <170>

Rotación específica: Entre -28,0 y -29,5°.

Solución muestra: 4 mg por ml, en piridina. La piridina debe ser incolora y tomada de un recipiente recientemente abierto.

Disolución completa

Disolver 100 mg de Etinilestradiol en 5 ml de alcohol: la solución debe ser transparente y libre de sólidos no disueltos.

Pérdida por secado <680>

Pesar exactamente alrededor de 100 mg de Etinilestradiol, secar al vacío sobre gel de sílice durante 4 horas: no debe perder más de 0,5 % de su peso.

VALORACIÓN

Sistema cromatográfico - Emplear un equipo para cromatografía de líquidos con un detector ultravioleta ajustado a 280 nm y una columna de 15 cm \times 4,6 mm con fase estacionaria constituida por octadecilsilano químicamente unido a partículas porosas de sílice de 3 a 10 μ m de diámetro. El caudal debe ser aproximadamente 1,0 ml por minuto.

Fase móvil - Agua y acetonitrilo (1:1). Filtrar y desgasificar. Hacer los ajustes necesarios (ver *Aptitud del sistema* en 100. *Cromatografía*).

Solución del estándar interno - Preparar una solución de *Etilparabeno* en una mezcla de agua y acetonitrilo (1:1) de aproximadamente 0,5 mg por ml.

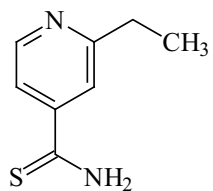
Preparación estándar - Pesar exactamente alrededor de 10 mg de Etinilestradiol SR-FA, transferir a un matraz aforado de 50 ml y agregar 10 ml de *Fase móvil*. Agregar 5,0 ml de *Solución del estándar interno*, completar a volumen con *Fase móvil* y mezclar para obtener una solución de aproximadamente 0,2 mg por ml.

Preparación muestra - Pesar exactamente alrededor de 25 mg de Etinilestradiol, transferir a un matraz aforado de 25 ml, completar a volumen con *Fase móvil* y mezclar. Transferir 10,0 ml de esta solución a un matraz aforado de 50 ml, agregar 5,0 ml de *Solución del estándar interno*, completar a volumen con *Fase móvil* y mezclar.

Aptitud del sistema (ver 100. *Cromatografía*) - Cromatografiar la *Preparación estándar* y registrar las respuestas de los picos según se indica en *Procedimiento*: los tiempos de retención relativos deben ser aproximadamente 0,6 para etilparabeno y 1,0 para etinilestradiol; la resolución *R* entre los picos de etinilestradiol y etilparabeno no debe ser menor de 4,5; la desviación estándar relativa para inyecciones repetidas no debe ser mayor de 2,0 %.

Procedimiento - Inyectar por separado en el cromatógrafo volúmenes iguales (aproximadamente 25 μ l) de la *Preparación estándar* y la *Preparación muestra*, registrar los cromatogramas y medir las respuestas de los picos principales. Calcular la cantidad de $C_{20}H_{24}O_2$ en la porción de Etinilestradiol en ensayo.

ETIONAMIDA



$C_8H_{10}N_2S$ PM: 166,2 536-33-4

Definición - Etionamida es 2-Etilticionicotinamida. Debe contener no menos de 98,0 por ciento y no más de 102,0 por ciento de $C_8H_{10}N_2S$, calculado sobre la sustancia anhidra y debe cumplir con las siguientes especificaciones.

Caracteres generales - Polvo amarillo brillante. Soluble en metanol; moderadamente soluble en alcohol y propilenglicol; poco soluble en agua, cloroformo y éter.

Sustancia de referencia - Etionamida SR-FA.

CONSERVACIÓN

En envases herméticos.

ENSAYOS

Identificación

A - Absorción infrarroja <460>. *En fase sólida.*

B - Absorción ultravioleta <470>

Examinar los espectros de absorción en el ultravioleta obtenidos en *Valoración*. El espectro de absorción obtenido a partir de la *Preparación muestra* se debe corresponder con el obtenido a partir de la *Preparación estándar*.

Determinación del punto de fusión <260>

Entre 158 y 164 °C.

Determinación del pH <250>

Entre 6,0 y 7,0; determinado sobre una suspensión en agua 1,0 %.

Determinación de agua <120>

Titulación volumétrica directa. No más de 2,0 %

Determinación del residuo de ignición <270>

No más de 0,2 %.

Límite de selenio <610>

No más de 0,003 %; empleando 200 mg.

Impurezas orgánicas volátiles <520>

Método III.

Solvente: dimetilsulfóxido.

Sustancias relacionadas

Fase estacionaria - Emplear una placa para cromatografía en placa delgada (ver 100. *Cromatografía*) recubierta con gel de sílice para cromatografía con indicador de fluorescencia de 0,25 mm de espesor.

Fase móvil - Cloroformo y metanol (90:10).

Solución muestra - Pesar exactamente alrededor de 200 mg de Etionamida, transferir a un matraz aforado de 10 ml, disolver en acetona y completar a volumen con el mismo solvente.

Solución estándar A - Diluir 0,5 ml de *Solución muestra* a 100 ml con acetona.

Solución estándar B - Diluir 0,2 ml de *Solución muestra* a 100 ml con acetona.

Procedimiento - Aplicar por separado sobre la placa 10 µl de *Solución muestra* y 10 µl de las *Soluciones estándar A* y *B*. Dejar secar las aplicaciones y desarrollar los cromatogramas hasta que el frente del solvente haya recorrido aproximadamente tres cuartas partes de la longitud de la placa. Retirar la placa de la cámara, marcar el frente del solvente, dejar secar al aire y examinar la placa bajo luz ultravioleta a 254 nm: en el cromatograma obtenido a partir de la *Solución muestra* ninguna mancha, a excepción de la mancha principal, debe ser mayor en tamaño o intensidad a la mancha principal obtenida con la *Solución estándar A* (0,5 %) y no más de una mancha debe ser más intensa que la mancha principal obtenida con la *Solución estándar B* (0,2 %).

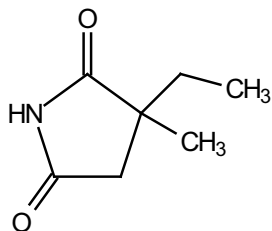
VALORACIÓN

Preparación estándar - Disolver una cantidad exactamente pesada de Etionamida SR-FA en metanol y diluir cuantitativamente con el mismo solvente para obtener una solución de aproximadamente 10 µg por ml.

Preparación muestra - Pesar exactamente alrededor de 100 mg de Etionamida, transferir a un matraz aforado de 250 ml, disolver en 100 ml de metanol, diluir a volumen con el mismo solvente y mezclar. Transferir 5 ml de la solución anterior a un matraz aforado de 200 ml, diluir a volumen con metanol y mezclar.

Procedimiento - Determinar las absorbancias de ambas soluciones en celdas de 1 cm, a la longitud de onda de máxima absorción, 290 nm, (ver 470. *Espectrofotometría ultravioleta y visible*) empleando metanol como blanco. Calcular la cantidad de $C_8H_{10}N_2S$ en la porción de Etionamida en ensayo.

ETOSUXIMIDA



$C_7H_{11}NO_2$ PM: 141,2 77-67-8

Definición - Etosuximida es (\pm)-3-Etil-3-metil-2,5-pirrolidindiona. Debe contener no menos de 98,0 por ciento y no más de 101,0 por ciento de $C_7H_{11}NO_2$, calculado sobre la sustancia anhidra y debe cumplir con las siguientes especificaciones.

Caracteres generales - Polvo cristalino o sólido céreo blanco a casi blanco. Muy soluble en alcohol y éter; fácilmente soluble en agua y cloroformo; muy poco soluble en éter de petróleo.

Sustancia de referencia - Etosuximida SR-FA.

CONSERVACIÓN

En envases de cierre perfecto.

ENSAYOS

Identificación

A - Absorción infrarroja <460>. *En solución.*

Solvente: cloroformo.

Concentración: 1 en 15.

B - Absorción ultravioleta <470>

Solvente: alcohol.

Concentración: 1 mg por ml.

Las absorbividades a 248 nm, calculadas sobre la sustancia seca, no deben diferir en más de 3 %.

Determinación del punto de fusión <260>

Entre 47 y 52 °C.

Determinación de agua <120>

Titulación volumétrica directa. No más de 0,5 %.

Determinación del residuo de ignición <270>

No más de 0,5 %.

Límite de cianuro

Disolver 1 g de Etosuximida en 10 ml de alcohol y agregar 3 gotas de sulfato ferroso (SR), 1 ml de hidróxido de sodio 1 N y unas gotas de cloruro férrico (SR). Calentar suavemente y acidificar con ácido sulfúrico 2 N: no se debe desarrollar color azul ni precipitado de color azul dentro de los 15 minutos.

Pureza cromatográfica

Sistema cromatográfico, Solución reguladora de pH 3,0, Fase móvil, Solución de aptitud del sistema y Aptitud del sistema - Proceder según se indica en *Valoración*.

Solución estándar - Disolver cantidades exactamente pesadas de Etosuximida SR-FA y ácido 2-etil-2-metilsuccínico en *Fase móvil*, diluir cuantitativamente y en etapas con *Fase móvil* para obtener una solución de aproximadamente 0,1 mg por ml de cada uno.

Solución muestra - Pesar exactamente alrededor de 1 g de Etosuximida, transferir a un matraz aforado de 10 ml, disolver con *Fase móvil*, sonicar si fuera necesario, completar a volumen y mezclar.

Procedimiento - Inyectar por separado en el cromatógrafo volúmenes iguales (aproximadamente 10 μ l) de la *Solución estándar* y la *Solución muestra*, registrar los cromatogramas y medir las respuestas de todos los picos con un área mayor de 0,1 % del área total, a excepción del pico de etosuximida. Calcular el porcentaje de ácido 2-etil-2-metilsuccínico en la porción de Etosuximida en ensayo, relacionando las respuestas de los picos de ácido 2-etil-2-metilsuccínico en la *Solución muestra* y la *Solución estándar*. No debe contener más de 0,1 %. Calcular el porcentaje de cualquier otra impureza en la porción de Etosuximida en ensayo, relacionando las respuestas de los picos de cada impureza en el cromatograma obtenido con la *Solución muestra* con la respuesta del pico de etosuximida obtenido con la *Solución estándar*. No debe contener más de 0,1 % de cualquier otra impureza y la suma de todas las impurezas no debe ser mayor de 0,5 %.

Impurezas orgánicas volátiles <520>

Método I.

VALORACIÓN

Sistema cromatográfico - Emplear un equipo para cromatografía de líquidos con un detector ultravioleta ajustado a 220 nm y una columna de 30 cm \times 3,9 mm con fase estacionaria constituida por octadecilsilano químicamente unido a partículas porosas de sílice de 3 a 10 μ m de diámetro. El caudal debe ser aproximadamente 1,0 ml por minuto.

Solución reguladora de pH 3,0 - Mezclar 4,1 ml de ácido fosfórico y 1 litro de agua. Ajustar a pH 3,0 con hidróxido de sodio (SR).

Fase móvil - Solución reguladora de pH 3,0 y acetonitrilo (90:10). Filtrar y desgasificar. Hacer los ajustes necesarios (ver *Aptitud del sistema en 100. Cromatografía*).

Preparación estándar - Disolver una cantidad exactamente pesada de Etosuximida SR-FA en *Fase*

móvil y diluir con el mismo solvente para obtener una solución de aproximadamente 10 mg por ml.

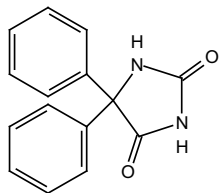
Preparación muestra - Pesar exactamente alrededor de 100 mg de Etosuximida, transferir a un matraz aforado de 10 ml, completar a volumen con *Fase móvil* y mezclar.

Solución de aptitud del sistema - Disolver cantidades apropiadas de ácido 2-etil-2-metilsuccínico y Etosuximida SR-FA en *Fase móvil* para obtener una solución de aproximadamente 2 mg y 10 mg por ml, respectivamente.

Aptitud del sistema - Cromatografiar la *Solución de aptitud del sistema* y registrar las respuestas de los picos según se indica en *Procedimiento*: la resolución *R* entre los picos de ácido 2-etil-2-metilsuccínico y etosuximida no debe ser menor de 6,6; la eficiencia de la columna no debe ser menor de 2.900 platos teóricos; el factor de asimetría para el pico de etosuximida no debe ser mayor de 2,0; la desviación estándar relativa para inyecciones repetidas no debe ser mayor de 1,0 %.

Procedimiento - Inyectar por separado en el cromatógrafo volúmenes iguales (aproximadamente 10 μ l) de la *Preparación estándar* y la *Preparación muestra*, registrar los cromatogramas y medir las respuestas de los picos principales. Calcular la cantidad de $C_7H_{11}NO_2$ en la porción de Etosuximida en ensayo.

FENITOÍNA



$C_{15}H_{12}N_2O_2$ PM: 252,3 57-41-0

Sinonimia - 5,5-Difenilhidantoína.

Definición - Fenitoína es 5,5-Difenil-2,4-imidazolidinodiona. Debe contener no menos de 98,0 por ciento y no más de 102,0 por ciento de $C_{15}H_{12}N_2O_2$, calculado sobre la sustancia seca y debe cumplir con las siguientes especificaciones.

Caracteres generales - Polvo blanco. Inodoro. Funde aproximadamente a 295 °C. Soluble en alcohol caliente; poco soluble en alcohol frío, cloroforno y éter; prácticamente insoluble en agua.

Presenta polimorfismo.

Sustancia de referencia - Fenitoína SR-FA.

CONSERVACIÓN

En envases bien cerrados.

ENSAYOS

Identificación

A - Absorción infrarroja <460>. *En fase sólida.*

B - Pesar exactamente alrededor de 10 mg de Fenitoína, agregar 1 ml de agua y 0,05 ml de amoníaco concentrado. Calentar a ebullición, agregar 0,05 ml de una solución de sulfato cúprico de aproximadamente 50 mg por ml en amoníaco diluido y lavar: se debe observar un precipitado rosa cristalino.

Claridad de la solución

Disolver 1 g de Fenitoína en una mezcla de 5 ml de hidróxido de sodio 1 N y 20 ml de agua: la solución debe ser transparente y su coloración no debe ser más oscura que amarillo pálido.

Pureza cromatográfica

Sistema cromatográfico y Fase móvil - Proceder según se indica en *Valoración*.

Solución estándar - Disolver una cantidad exactamente pesada de Fenitoína SR-FA en metanol y diluir cuantitativamente y en etapas, si fuera necesario, con metanol para obtener una solución de aproximadamente 10 µg por ml.

Solución muestra - Emplear la *Preparación madre de la muestra* preparada según se indica en *Valoración*.

Solución de resolución - Preparar una solución de benzoína en metanol de aproximadamente 10 µg por ml. Disolver 10 mg de Fenitoína SR-FA en 10,0 ml de esta solución.

Aptitud del sistema (ver 100. *Cromatografía*) - Cromatografiar la *Solución de resolución* y registrar las respuestas de los picos según se indica en *Procedimiento*: los tiempos de retención relativos deben ser aproximadamente 0,75 para fenitoína y 1,0 para benzoína; la resolución *R* entre los picos no debe ser menor de 1,5; la desviación estándar relativa para inyecciones repetidas no debe ser mayor de 2,0 %.

Procedimiento - Inyectar por separado en el cromatógrafo volúmenes iguales (aproximadamente 20 µl) de la *Solución estándar* y la *Solución muestra*, registrar los cromatogramas y medir las respuestas de todos los picos. Calcular el porcentaje de cada impureza en la porción de Fenitoína en ensayo, en relación a la respuesta del pico principal obtenido con la *Solución estándar*. No debe contener más de 0,9 % de impurezas totales, excluyendo la benzofenona.

Límite de benzofenona

Sistema cromatográfico y Fase móvil - Proceder según se indica en *Valoración*.

Solución estándar - Disolver una cantidad exactamente pesada de benzofenona en metanol y diluir cuantitativamente y en etapas, si fuera necesario, con metanol para obtener una solución de aproximadamente 1,0 µg por ml.

Solución muestra - Emplear la *Preparación madre de la muestra* preparada según se indica en *Valoración*.

Aptitud del sistema (ver 100. *Cromatografía*) - Cromatografiar la *Solución estándar* y registrar las respuestas de los picos según se indica en *Procedimiento*: los tiempos de retención relativos deben ser aproximadamente 0,25 para fenitoína y 1,0 para benzofenona; la desviación estándar relativa para inyecciones repetidas no debe ser mayor de 5,0 %.

Procedimiento - Inyectar por separado en el cromatógrafo volúmenes iguales (aproximadamente 20 µl) de la *Solución estándar* y la *Solución muestra*, registrar los cromatogramas y medir las respuestas de todos los picos. Calcular el porcentaje de benzofenona en la porción de Fenitoína en ensayo, a partir de las respuestas de los picos de benzofenona obtenidos con la *Solución muestra* y la *Solución estándar*. No debe contener más de 0,1 % de benzofenona.

Límite de metales pesados <590>

Método II. No más de 0,002 %.

Pérdida por secado <680>

Secar a 105 °C durante 4 horas: no debe perder más de 1,0 % de su peso.

Impurezas orgánicas volátiles <520>

Método III.

Solvente: dimetilsulfóxido.

VALORACIÓN

Sistema cromatográfico - Emplear un equipo para cromatografía de líquidos con un detector ultravioleta ajustado a 220 nm y una columna de 25 cm × 4,6 mm con fase estacionaria constituida por octadecilsilano químicamente unido a partículas porosas de sílice de 5 µm de diámetro. El caudal debe ser aproximadamente 1,5 ml por minuto.

Fase móvil - Metanol y agua (55:45). Filtrar y desgasificar. Hacer los ajustes necesarios (ver *Aptitud del sistema* en 100. *Cromatografía*).

Preparación estándar - Disolver una cantidad exactamente pesada de Fenitoína SR-FA en *Fase móvil*, con la ayuda de sonicación, y diluir cuantitativamente y en etapas, si fuera necesario, con *Fase móvil* para obtener una solución de aproximadamente 100 µg por ml.

Preparación madre de la muestra - Pesar exactamente alrededor de 100 mg de Fenitoína, transferir a un matraz aforado de 100 ml, disolver en metanol, completar a volumen con metanol y mezclar.

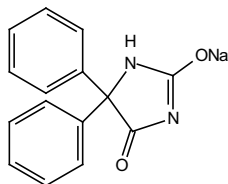
Preparación muestra - Transferir 10,0 ml de *Preparación madre de la muestra* a un matraz aforado de 100 ml, completar a volumen con *Fase móvil* y mezclar.

Solución de resolución - Preparar una solución de benzoína en *Fase móvil* de aproximadamente 1,5 mg por ml. Mezclar 1,0 ml de esta solución y 9,0 ml de la *Preparación estándar*.

Aptitud del sistema (ver 100. *Cromatografía*) - Cromatografiar la *Solución de resolución* y registrar las respuestas de los picos según se indica en *Procedimiento*: los tiempos de retención relativos deben ser aproximadamente 0,75 para fenitoína y 1,0 para benzoína; la resolución *R* entre los picos no debe ser menor de 1,5; el factor de asimetría para el pico de fenitoína no debe ser mayor de 1,5. Cromatografiar la *Preparación estándar* y registrar las respuestas de los picos según se indica en *Procedimiento*: la desviación estándar relativa para inyecciones repetidas no debe ser mayor de 1,0 %.

Procedimiento - Inyectar por separado en el cromatógrafo volúmenes iguales (aproximadamente 20 µl) de la *Preparación estándar* y la *Preparación muestra*, registrar los cromatogramas y medir las respuestas de los picos principales. Calcular la cantidad de C₁₅H₁₂N₂O₂ en la porción de Fenitoína en ensayo.

FENITOÍNA SÓDICA



$C_{15}H_{11}N_2NaO_2$ PM: 274,3 630-93-3

Sinonimia - Sal Sódica de 5,5-Difenilhidantoína.

Definición - Fenitoína Sódica es la Sal monosódica de 5,5-difenil-2,4-imidazolidinodiona. Debe contener no menos de 98,0 por ciento y no más de 102,0 por ciento de $C_{15}H_{11}N_2NaO_2$, calculado sobre la sustancia seca y debe cumplir con las siguientes especificaciones.

Caracteres generales - Polvo blanco. Inodoro. Algo higroscópico y expuesto al aire absorbe gradualmente dióxido de carbono. Fácilmente soluble en agua, la solución es generalmente algo turbia debido a la hidrólisis parcial y a la absorción de dióxido de carbono; soluble en alcohol; prácticamente insoluble en cloroformo y éter.

Presenta polimorfismo.

Sustancia de referencia - Fenitoína SR-FA.

CONSERVACIÓN

En envases de cierre perfecto.

ENSAYOS

Identificación

A - Absorción infrarroja <460>. *En fase sólida.* Pesar exactamente alrededor de 300 mg de Fenitoína Sódica y disolver en 50 ml de agua en una ampolla de decantación. Agregar 10 ml de ácido clorhídrico 3 N y extraer con tres porciones sucesivas de 100, 60 y 30 ml, respectivamente, de una mezcla de éter y cloroformo 1 en 2. Evaporar los extractos combinados y secar el residuo de fenitoína a 105 °C durante 4 horas: el espectro de absorción infrarroja de una dispersión en bromuro de potasio del residuo así obtenido debe presentar máximos sólo a las mismas longitudes de onda que el de una preparación similar de Fenitoína SR-FA.

B - Debe responder al ensayo a la llama para Sodio <410>.

Claridad de la solución

Disolver 1,0 g de Fenitoína Sódica en 20 ml de agua libre de dióxido de carbono y agregar hidróxido de sodio 0,10 N hasta disolver la fenitoína hidro-

lizada: no deben requerirse más de 4 ml de hidróxido de sodio 0,10 N para producir una solución transparente.

Pureza cromatográfica

Sistema cromatográfico, Fase móvil, Solución estándar, Solución de resolución y Aptitud del sistema - Proceder según se indica para Pureza cromatográfica en Fenitoína.

Solución muestra - Emplear la Preparación madre de la muestra preparada según se indica en Valoración.

Procedimiento - Inyectar por separado en el cromatógrafo volúmenes iguales (aproximadamente 20 μ l) de la Solución estándar y la Solución muestra, registrar los cromatogramas y medir las respuestas de todos los picos. Calcular el porcentaje de cada impureza en la porción de Fenitoína Sódica en ensayo, en relación a la respuesta del pico principal obtenido con la Solución estándar. No debe contener más de 0,9 % de impurezas totales, excluyendo la benzofenona.

Límite de benzofenona

Sistema cromatográfico, Fase móvil y Solución estándar - Proceder según se indica para Límite de benzofenona en Fenitoína.

Solución muestra - Emplear la Preparación madre de la muestra preparada según se indica en Valoración.

Solución de resolución - Preparar una solución de benzoína en metanol de aproximadamente 10 μ g por ml. Disolver 10 mg de Fenitoína SR-FA en 100,0 ml de esta solución.

Aptitud del sistema (ver 100. Cromatografía) - Cromatografiar la Solución de resolución y registrar las respuestas de los picos según se indica en Procedimiento: los tiempos de retención relativos deben ser aproximadamente 0,75 para fenitoína y 1,0 para benzoína; la resolución R no debe ser menor de 1,5. Cromatografiar la Solución estándar y registrar las respuestas de los picos según se indica en Procedimiento: los tiempos de retención relativos deben ser aproximadamente 0,25 para fenitoína y 1,0 para benzofenona; la desviación estándar relativa para inyecciones repetidas no debe ser mayor de 5,0 %.

Procedimiento - Inyectar por separado en el cromatógrafo volúmenes iguales (aproximadamente 20 μ l) de la Solución estándar y la Solución muestra, registrar los cromatogramas y medir las respuestas de todos los picos. Calcular el porcentaje de benzofenona en la porción de Fenitoína Sódica en ensayo, a partir de las respuestas de los picos de benzofenona obtenidos con la Solución muestra y la Solución estándar. No debe contener más de 0,1 % de benzofenona.

Límite de metales pesados <590>

Método II. No más de 0,002 %.

Pérdida por secado <680>

Secar a 105 °C durante 4 horas: no debe perder más de 2,5 % de su peso.

Impurezas orgánicas volátiles <520>

Método III.

Solvente: dimetilsulfóxido.

VALORACIÓN

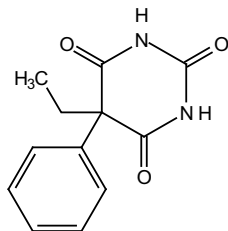
Sistema cromatográfico, Fase móvil, Solución de resolución, Preparación estándar y Aptitud del sistema - Proceder según se indica para Valoración en Fenitoína.

Preparación madre de la muestra - Pesar exactamente alrededor de 100 mg de Fenitoína Sódica, transferir a un matraz aforado de 100 ml, disolver en metanol, completar a volumen con metanol y mezclar.

Preparación muestra - Transferir 10,0 ml de *Preparación madre de la muestra* a un matraz aforado de 100 ml, completar a volumen con *Fase móvil* y mezclar.

Procedimiento - Inyectar por separado en el cromatógrafo volúmenes iguales (aproximadamente 20 µl) de la *Preparación estándar* y la *Preparación muestra*, registrar los cromatogramas y medir las respuestas de los picos principales. Calcular la cantidad de $C_{15}H_{11}N_2NaO_2$ en la porción de Fenitoína Sódica en ensayo.

FENOBARBITAL



$C_{12}H_{12}N_2O_3$

PM: 232,2

50-06-6

Definición - Fenobarbital es 5-Etil-5-fenil-2,4,6(1*H*,3*H*,5*H*)-pirimidinotrióna. Debe contener no menos de 98,0 por ciento y no más de 101,0 por ciento de $C_{12}H_{12}N_2O_3$, calculado sobre la sustancia seca y debe cumplir con las siguientes especificaciones.

Caracteres generales - Polvo cristalino o cristales pequeños, brillosos, blancos. Estable al aire. Su solución saturada tiene un pH de aproximadamente 5. Soluble en alcohol, éter y en soluciones de hidróxidos alcalinos y carbonatos; moderadamente soluble en cloroformo; muy poco soluble en agua.

Presenta polimorfismo.

Sustancia de referencia - Fenobarbital SR-FA.

CONSERVACIÓN

En envases de cierre perfecto.

ENSAYOS

Identificación

A - Absorción infrarroja <460>. *En fase sólida*. [NOTA: si se observan diferencias, disolver porciones de la muestra y de la *Sustancia de Referencia* en un solvente apropiado, evaporar las soluciones hasta sequedad y repetir el ensayo con los residuos.]

B - Examinar los cromatogramas obtenidos en *Valoración*. El tiempo de retención del pico principal en el cromatograma obtenido a partir de la *Preparación muestra* se debe corresponder con el obtenido con la *Preparación estándar*, ambos relativos al estándar interno.

Determinación del punto de fusión <260>

Entre 174 y 178 °C, con un intervalo de fusión no mayor de 2 °C.

Determinación del residuo de ignición <270>

No más de 0,15 %.

Pérdida por secado <680>

Secar a 105 °C durante 2 horas: no debe perder más de 1,0 % de su peso.

Impurezas orgánicas volátiles <520>

Método III.

Solvente: dimetilsulfóxido.

VALORACIÓN

Sistema cromatográfico - Emplear un equipo para cromatografía de líquidos con un detector ultravioleta ajustado a 254 nm y una columna de 25 cm × 4 mm con fase estacionaria constituida por octadecilsilano químicamente unido a partículas porosas de sílice de 3 a 10 μm de diámetro. El caudal debe ser aproximadamente 2,0 ml por minuto.

Solución reguladora de pH 4,5 - Disolver 6,6 g de acetato de sodio trihidratado y 3,0 ml de ácido acético glacial en 1 litro de agua y ajustar, si fuera necesario, a pH 4,5 ± 0,1 con ácido acético glacial.

Fase móvil - *Solución reguladora de pH 4,5* y metanol (3:2). Filtrar y desgasificar. Hacer los ajustes necesarios (ver *Aptitud del sistema* en 100. *Cromatografía*).

Solución del estándar interno - Disolver una cantidad de *Cafeína* en una mezcla de metanol y *Solución reguladora de pH 4,5* (1:1) para obtener una solución de aproximadamente 125 μg por ml.

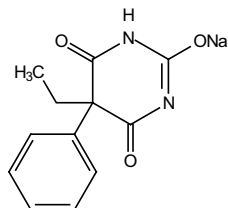
Preparación estándar - Pesar exactamente alrededor de 20 mg de Fenobarbital SR-FA y disolver en 15,0 ml de *Solución del estándar interno*. Sonicar si fuera necesario.

Preparación muestra - Pesar exactamente alrededor de 20 mg de Fenobarbital, transferir a un erlenmeyer, agregar 15,0 ml de *Solución del estándar interno*, mezclar y sonicar durante 15 minutos.

Aptitud del sistema (ver 100. *Cromatografía*) - Cromatografiar la *Preparación estándar* y registrar la respuesta de los picos según se indica en *Procedimiento*: los tiempos de retención relativos deben ser aproximadamente 0,6 para cafeína y 1,0 para fenobarbital; la resolución *R* entre el pico de fenobarbital y cafeína no debe ser menor de 1,2; el factor de asimetría para el pico de fenobarbital y de cafeína no debe ser mayor de 2,0; la desviación estándar relativa para inyecciones repetidas no debe ser mayor de 2,0 %.

Procedimiento - Inyectar por separado en el cromatógrafo volúmenes iguales (aproximadamente 10 μl) de la *Preparación estándar* y la *Preparación muestra*, registrar los cromatogramas y medir las respuestas de los picos principales. Calcular la cantidad de $C_{12}H_{12}N_2O_3$ en la porción de Fenobarbital en ensayo.

FENOBARBITAL SÓDICO



$C_{12}H_{11}N_2NaO_3$ PM: 254,2 57-30-7

Definición - Fenobarbital Sódico es la Sal monosódica de 5-etil-5-fenil-2,4,6(1*H*,3*H*,5*H*)-pirimidinotrióna. Debe contener no menos de 98,5 por ciento y no más de 101,0 por ciento de $C_{12}H_{11}N_2NaO_3$, calculado sobre la sustancia seca y debe cumplir con las siguientes especificaciones.

Caracteres generales - Polvo cristalino o cristales de color blanco. Inodoro e higroscópico. Sus soluciones son alcalinas frente a la fenoltaleína (SR) y poco estables. Muy soluble en agua; soluble en alcohol; prácticamente insoluble en cloroformo y éter.

Presenta polimorfismo.

Sustancia de referencia - Fenobarbital SR-FA.

CONSERVACIÓN

En envases de cierre perfecto.

ENSAYOS

Identificación

A - Absorción infrarroja <460>. *En fase sólida.* Disolver aproximadamente 50 mg de Fenobarbital Sódico en 15 ml de agua, transferir a una ampolla de decantación, agregar 2 ml de ácido clorhídrico, agitar y extraer el fenobarbital liberado con cuatro porciones de 25 ml de cloroformo. Filtrar los extractos combinados a través de una torunda de algodón u otro filtro apropiado a un vaso de precipitados y lavar la ampolla de decantación y el filtro con varias porciones pequeñas de cloroformo. Evaporar una porción de 50 ml de la solución cloroformica de fenobarbital en un baño de vapor con la ayuda de una corriente de aire. Agregar 10 ml de éter, evaporar nuevamente y secar el residuo a 105 °C durante 2 horas: el espectro de absorción infrarroja de una dispersión en bromuro de potasio del residuo así obtenido debe presentar máximos sólo a las mismas longitudes de onda que el de una preparación similar de Fenobarbital SR-FA.

B - Someter a ignición aproximadamente 200 mg de Fenobarbital Sódico: el residuo debe desarrollar efervescencia con ácidos.

C - Debe responder a los ensayos para *Sodio* <410>.

D - Examinar los cromatogramas obtenidos en *Valoración*. El tiempo de retención del pico principal en el cromatograma obtenido a partir de la *Preparación muestra* se debe corresponder con el obtenido con la *Preparación estándar*, ambos relativos al estándar interno.

Claridad de la solución

Mezclar 1,0 g de Fenobarbital Sódico con 10 ml de agua libre de dióxido de carbono: luego de 1 minuto, la solución debe ser transparente y excen-ta de sólidos no disueltos.

Determinación del pH <250>

Entre 9,2 y 10,2; determinado sobre la solución preparada en el ensayo para *Claridad de la solución*.

Límite de metales pesados <590>

Disolver 2,0 g de Fenobarbital Sódico en 52 ml de agua. Agregar lentamente, con agitación, 8 ml de ácido clorhídrico 1 N y filtrar. Descartar los primeros 5 ml del filtrado. Diluir 20 ml del filtrado con agua a 25 ml: el límite es 0,003 %.

Pérdida por secado <680>

Secar a 150 °C durante 4 horas: no debe perder más de 7,0 % de su peso.

Impurezas orgánicas volátiles <520>

Método I.

Ensayo de endotoxinas bacterianas <330>

Cuando en el rótulo se indique que el Fenobarbital Sódico es estéril no debe contener más de 0,3 Unidades de Endotoxina por mg de Fenobarbital Sódico.

Ensayos de esterilidad <370>

Cuando en el rótulo se indique que el Fenobarbital Sódico es estéril, debe cumplir con los requisitos.

VALORACIÓN

Sistema cromatográfico, Solución reguladora de pH 4,5, Fase móvil, Solución del estándar interno, Preparación estándar y Aptitud del sistema - Proceder según se indica en *Valoración en Fenobarbital*.

Preparación muestra - Pesar exactamente alrededor de 22 mg de Fenobarbital Sódico, transferir a un erlenmeyer, agregar 15,0 ml de *Solución del estándar interno*, mezclar y sonicar durante 15 minutos.

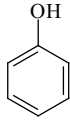
Procedimiento - Inyectar por separado en el cromatógrafo volúmenes iguales (aproximadamente 10 μ l) de la *Preparación estándar* y la *Preparación muestra*, registrar los cromatogramas y medir las

respuestas de los picos principales. Calcular la cantidad de $C_{12}H_{11}N_2NaO_3$ en la porción de Fenobarbital Sódico en ensayo.

ROTULADO

Cuando el Fenobarbital Sódico esté destinado a la preparación de formas farmacéuticas inyectables, indicar en el rótulo que es estéril.

FENOL



C₆H₆O

PM: 94,1

108-95-2

Definición - Fenol debe contener no menos de 99,0 por ciento y no más de 100,5 por ciento de C₆H₆O, calculado sobre la sustancia anhidra y debe cumplir con las siguientes especificaciones. Puede contener un estabilizante apropiado.

Caracteres generales - Cristales aciculares, incoloros o de color rosa pálido, sueltos o agrupados en masas cristalinas. Se licua por calentamiento o por el agregado de un 10 % de agua. Punto de ebullición aproximadamente a 182 °C con vapores inflamables. Se oscurece gradualmente por exposición al aire y a la luz. Muy soluble en aceites fijos y volátiles, alcohol, cloroformo, éter y glicerina; soluble en agua; moderadamente soluble en vaselina.

CONSERVACIÓN

En envases inactivos de cierre perfecto.

ENSAYOS

Precaución - Evitar el contacto con la piel, ya que puede producir quemaduras graves.

Identificación

A - A una solución de Fenol agregar unas gotas de bromo (SR): se debe formar un precipitado blanco, que se disuelve al principio, pero se torna permanente a medida que se agrega más reactivo.

B - A 10 ml de una solución de Fenol al 1 % agregar 1 gota de cloruro férrico (SR): se debe producir color violeta.

Transparencia y reacción de la solución

Una solución de Fenol 1 en 15 debe ser transparente, y neutra o ácida frente al papel tornasol.

Determinación de la temperatura de solidificación <180>

No debe ser menor de 39,5 °C.

Determinación de agua <120>

Titulación volumétrica directa. No más de 0,5 %.

Residuo no volátil

Pesar exactamente alrededor de 5 g de Fenol, y calentar en una cápsula de porcelana, previamente pesada, en un baño de vapor hasta evaporación y secar a 105 °C durante 1 hora: el residuo no debe ser mayor de 0,05 %.

Impurezas orgánicas volátiles <520>

Método I.

VALORACIÓN

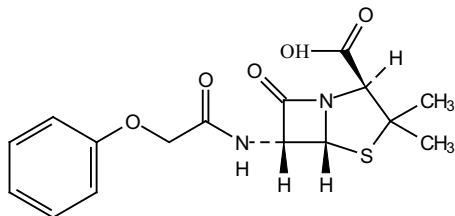
Pesar exactamente alrededor de 2 g de Fenol, transferir a un matraz aforado de 1 litro, completar a volumen con agua y mezclar. Transferir 20 ml de esta solución a un matraz para iodo, agregar 30 ml de bromo 0,1 N (SV), agregar 5 ml de ácido clorhídrico y tapar inmediatamente. Agitar el matraz durante 30 minutos, dejar reposar durante 15 minutos, agregar rápidamente 5 ml de solución de yoduro de potasio 1 en 5, evitando que escapen vapores de bromo y tapar inmediatamente. Agitar vigorosamente, retirar y enjuagar el tapón y el cuello del matraz con una cantidad pequeña de agua y recolectar el lavado dentro del matraz. Agregar 1 ml de cloroformo, agitar y titular el iodo liberado con tiosulfato de sodio 0,1 N (SV), agregando 3 ml de almidón (SR) cerca del punto final.

Realizar una determinación con un blanco y hacer las correcciones necesarias (ver *Titulaciones residuales en 780. Volumetría*). Cada ml de bromo 0,1 N equivale a 1,57 mg de C₆H₆O.

ROTULADO

Indicar en el rótulo el nombre y cantidad de cualquier sustancia agregada como estabilizante.

FENOXIMETILPENICILINA



C₁₆H₁₈N₂O₅S PM: 350,4 87-08-1

Sinonimia - Penicilina V.

Definición - Fenoximetilpenicilina es el Ácido [2*S*-(2 α ,5 α ,6 β)] -3,3-dimetil-7-oxo-6-[(fenoxiacetil)amino]-4-tia-1-azabicyclo [3.2.0] heptano-2-carboxílico. Debe contener una potencia de no menos de 1.525 y no más de 1.780 Unidades de Fenoximetilpenicilina por mg y debe cumplir con las siguientes especificaciones.

Caracteres generales - Polvo cristalino blanco, inodoro. Fácilmente soluble en alcohol y acetona; muy poco soluble en agua; insoluble en aceites fijos.

Sustancia de referencia - Fenoximetilpenicilina Potásica SR-FA.

CONSERVACIÓN

En envases de cierre perfecto.

ENSAYOS

Identificación

A - Absorción infrarroja <460>. *En fase sólida*. [NOTA: no se debe secar las muestras.]

B - Transferir 2 mg de Fenoximetilpenicilina a un tubo de ensayo. Humedecer con 0,05 ml de agua, agregar 2 ml de ácido sulfúrico-formaldehído (SR) y mezclar con agitación: la solución debe presentar un color pardo rojizo. Transferir el tubo de ensayo a un baño de agua durante 1 minuto: se debe desarrollar un color pardo rojizo oscuro.

Determinación del pH <250>

Entre 2,5 y 4,0, determinado sobre una suspensión que contenga 30 mg por ml.

Determinación de agua <120>

Titulación volumétrica directa. No más de 2,0 %.

Cristalinidad

Colocar partículas de Fenoximetilpenicilina en aceite mineral, sobre un portaobjetos de vidrio.

Examinar la mezcla empleando un microscopio con luz polarizada: las partículas deben presentar birrefringencia y posiciones de extinción cuando se gira la platina del microscopio.

Límite de ácido fenoxiacético

Sistema cromatográfico - Emplear un equipo para cromatografía de líquidos con un detector ultravioleta ajustado a 254 nm y una columna de 25 cm x 4,6 mm con fase estacionaria constituida por octadecilsilano químicamente unido a partículas porosas de sílice de 5 μ m de diámetro. El caudal debe ser aproximadamente 1,0 ml por minuto.

Diluyente - Solución reguladora de fosfato pH 6,6 (ver *Soluciones reguladoras* en *Soluciones*).

Fase móvil - Agua, acetonitrilo y ácido acético glacial (65:35:1). Filtrar y desgasificar. Hacer los ajustes necesarios (ver *Aptitud del sistema* en 100. *Cromatografía*).

Solución estándar - Disolver una cantidad exactamente pesada de ácido fenoxiacético en *Diluyente* para obtener una solución de aproximadamente 0,1 mg por ml.

Solución muestra - Disolver una cantidad exactamente pesada de Fenoximetilpenicilina en *Diluyente* para obtener una solución de aproximadamente 20,0 mg por ml. [NOTA: preparar esta solución en el momento de su uso.]

Aptitud del sistema (ver 100. *Cromatografía*) - Cromatografiar la *Solución estándar* y registrar las respuestas de los picos según se indica en *Procedimiento*: el factor de asimetría no debe ser mayor de 1,5; la desviación estándar relativa para inyecciones repetidas no debe ser mayor de 2,0 %.

Procedimiento - Inyectar por separado en el cromatógrafo volúmenes iguales (aproximadamente 20 μ l) de la *Solución estándar* y la *Solución muestra*, registrar los cromatogramas y medir las respuestas de los picos de ácido fenoxiacético. Calcular el porcentaje de ácido fenoxiacético en la porción de Fenoximetilpenicilina en ensayo, a partir de las respuestas de los picos de ácido fenoxiacético obtenidos con la *Solución muestra* y la *Solución estándar*. No debe contener más de 0,5 %.

Límite de *p*-hidroxifenoximetilpenicilina

Empleando el cromatograma de la *Preparación muestra* obtenido en *Valoración*, calcular el porcentaje de *p*-hidroxifenoximetilpenicilina en la porción de Fenoximetilpenicilina en ensayo, en relación a la suma de las respuestas de los picos de *p*-hidroxifenoximetilpenicilina y fenoximetilpenicilina. No debe contener más de 5,0 %.

VALORACIÓN

Sistema cromatográfico - Emplear un equipo para cromatografía de líquidos con un detector

ultravioleta ajustado a 254 nm y una columna de 30 cm × 4 mm con fase estacionaria constituida por octadecilsilano químicamente unido a partículas porosas de sílice de 3 a 10 µm de diámetro. El caudal debe ser aproximadamente 1,0 ml por minuto.

Fase móvil - Agua, acetonitrilo y ácido acético glacial (650:350:5,75). Filtrar y desgasificar. Hacer los ajustes necesarios (ver *Aptitud del sistema en 100. Cromatografía*).

Preparación estándar - Disolver una cantidad exactamente pesada de Fenoximetilpenicilina Potásica SR-FA en *Fase móvil* para obtener una solución de aproximadamente 2,5 mg por ml.

Preparación muestra - Pesar exactamente alrededor de 125 mg de Fenoximetilpenicilina, transferir a un matraz aforado de 50 ml, completar a volumen con *Fase móvil* y mezclar.

Solución de resolución - Preparar una solución en *Fase móvil* de aproximadamente 2,5 mg de bencilpenicilina potásica y 2,5 mg de Fenoximetilpenicilina Potásica por ml.

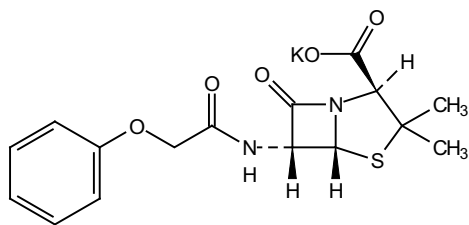
Aptitud del sistema (ver 100. *Cromatografía*) - Cromatografiar la *Solución de resolución* y registrar las respuestas de los picos según se indica en *Procedimiento*: los tiempos de retención relativos deben ser aproximadamente 0,8 para bencilpenicilina y 1,0 para fenoximetilpenicilina; la eficiencia de la columna determinada a partir del pico de fenoximetilpenicilina no debe ser menor de 1.800 platos teóricos; la resolución *R* entre los picos de bencilpenicilina y fenoximetilpenicilina no debe ser menor de 3,0. Cromatografiar la *Preparación estándar* y registrar las respuestas de los picos según se indica en *Procedimiento*: la desviación estándar relativa para inyecciones repetidas no debe ser mayor de 1,0 %.

Procedimiento - Inyectar por separado en el cromatógrafo volúmenes iguales (aproximadamente 10 µl) de la *Preparación estándar* y la *Preparación muestra*, registrar los cromatogramas y medir las respuestas de los picos de fenoximetilpenicilina y *p*-hidroxifenoximetilpenicilina con un tiempo de retención de aproximadamente 0,4, relativo al pico principal de fenoximetilpenicilina. Calcular la cantidad de Unidades de Fenoximetilpenicilina por mg en la porción de Fenoximetilpenicilina en ensayo.

ROTULADO

Señalar en el rótulo cuando se indique su uso solamente para administración no parenteral.

FENOXIMETILPENICILINA POTÁSICA



C₁₆H₁₇KN₂O₅S PM: 388,5 132-98-9

Sinonimia - Penicilina V Potásica.

Definición - Fenoximetilpenicilina Potásica es la Sal monopotásica del ácido [2S-(2 α ,5 α ,6 β)]-3,3-dimetil-7-oxo-6-[(fenoxiacetil)amino]-4-tia-1-azabicyclo [3.2.0] heptano-2-carboxílico. Debe contener una potencia de no menos de 1.380 y no más de 1.610 Unidades de Fenoximetilpenicilina por mg y debe cumplir con las siguientes especificaciones.

Caracteres generales - Polvo cristalino blanco, inodoro. Muy soluble en agua; poco soluble en alcohol; insoluble en acetona.

Sustancia de referencia - Fenoximetilpenicilina Potásica SR-FA.

CONSERVACIÓN

En envases de cierre perfecto

ENSAYOS

Identificación

A - Absorción infrarroja <460>. *En fase sólida.*

B - Debe responder al ensayo a la llama para *Potasio* <410>.

Determinación de la rotación óptica <170>

Rotación específica: Entre +220° y +235°.

Solución muestra: 10 mg por ml, en agua libre de dióxido de carbono.

Determinación del pH <250>

Entre 4,0 y 7,5, determinado sobre una solución que contenga 30 mg por ml.

Cristalinidad

Colocar partículas de Fenoximetilpenicilina Potásica en aceite mineral, sobre un portaobjetos. Examinar la mezcla empleando un microscopio óptico con luz polarizada: las partículas deben presentar birrefringencia y posiciones de extinción cuando se gira la platina del microscopio.

Límite de ácido fenoxiacético

Sistema cromatográfico, Fase móvil, Diluyente, Solución estándar y Aptitud del sistema - Proceder según se indica en el ensayo para *Límite de Ácido fenoxiacético* en *Fenoximetilpenicilina*.

Solución muestra - Disolver cuantitativamente en *Diluyente* una cantidad exactamente pesada de Fenoximetilpenicilina Potásica para obtener una solución de aproximadamente 20,0 mg por ml. [NOTA: preparar esta solución en el momento de su uso.]

Procedimiento - Proceder según se indica en *Procedimiento* para el ensayo de *Límite de Ácido fenoxiacético* en *Fenoximetilpenicilina*. Calcular el porcentaje de ácido fenoxiacético en la porción de Fenoximetilpenicilina Potásica en ensayo, a partir de las respuestas de los picos de ácido fenoxiacético obtenidos con la *Solución muestra* y la *Solución estándar*, respectivamente. No debe contener más de 0,5 %.

Límite de p-hidroxifenoximetilpenicilina

Calcular empleando el cromatograma de la *Preparación muestra* obtenido en *Valoración* el porcentaje de p-hidroxifenoximetilpenicilina en la porción de Fenoximetilpenicilina Potásica en ensayo, en relación a la suma de las respuestas de los picos de p-hidroxifenoximetilpenicilina y fenoximetilpenicilina. No debe contener más de 5,0 %.

Pérdida por secado <680>

Secar aproximadamente 100 mg de Fenoximetilpenicilina Potásica en un pesafiltro provisto de una tapa con perforación capilar al vacío a 60 °C durante 3 horas: no debe perder más de 1,5 % de su peso.

VALORACIÓN

Sistema cromatográfico, Fase móvil, Preparación estándar, Solución de resolución y Aptitud del sistema - Proceder según se indica en *Valoración* en *Fenoximetilpenicilina*.

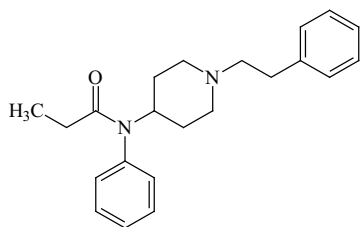
Preparación muestra - Pesar exactamente alrededor de 125 mg de Fenoximetilpenicilina Potásica, transferir a un matraz aforado de 50 ml, completar a volumen con *Fase móvil* y mezclar.

Procedimiento - Proceder según se indica en *Procedimiento* para la *Valoración* en *Fenoximetilpenicilina*. Calcular la cantidad de Unidades de Fenoximetilpenicilina por mg en la porción de Fenoximetilpenicilina Potásica en ensayo.

ROTULADO

Indicar en el rótulo cuando esté destinada sólo para uso no parenteral.

FENTANILO



C₂₂H₂₈N₂O

PM: 336,5

437-38-7

Definición - Fentanilo es *N*-Fenil-*N*-[1-(2-feniletil)-4-piperidinil]propanamida. Debe contener no menos de 99,0 por ciento y no más de 101,0 por ciento de C₂₂H₂₈N₂O, calculado sobre la sustancia seca y debe cumplir con las siguientes especificaciones.

Caracteres generales - Polvo blanco o casi blanco. Fácilmente soluble en alcohol y metanol; prácticamente insoluble en agua.

Presenta polimorfismo.

CONSERVACIÓN

En envases inactivos bien cerrados.

ENSAYOS

Identificación

Absorción infrarroja <460>. Proceder según en *Identificación por medio de espectros de referencia*. [NOTA: si el espectro obtenido presenta diferencias, disolver la muestra en una cantidad mínima de alcohol absoluto, evaporar hasta sequedad a temperatura ambiente bajo una corriente de aire y registrar nuevamente el espectro].

Sustancias relacionadas

Sistema cromatográfico - Emplear un equipo para cromatografía de líquidos con un detector ultravioleta ajustado a 220 nm y una columna de 10 cm × 4,6 mm con fase estacionaria constituida por octadecilsilano químicamente unido a partículas porosas de sílice de 3 μm de diámetro. El caudal debe ser aproximadamente 1,5 ml por minuto. Programar el cromatógrafo del siguiente modo:

Tiempo (minutos)	Solución A (%)	Solución B (%)	Etapas
0-15	90→40	10→60	Gradiente lineal
15-20	40	60	Isocrático
20-25	90	10	Retorno a la composición inicial del eluyente
25	90	10	Restablecer el gradiente

Equilibrar la columna durante al menos 30 minutos con acetonitrilo y luego con la composición inicial durante al menos 5 minutos.

Solución A - Disolver carbonato de amonio en una mezcla de agua y tetrahidrofurano (90:10) para obtener una solución al 0,5 %. Filtrar y desgasificar.

Solución B - Acetonitrilo. Filtrar y desgasificar.

Fase móvil - Emplear mezclas variables de *Solución A* y *Solución B* según se indica en *Sistema cromatográfico*. Hacer los ajustes necesarios (ver *Aptitud del sistema* en 100. *Cromatografía*).

Solución muestra - Disolver 100 mg de Fentanilo en metanol y diluir a 10 ml con el mismo solvente.

Solución estándar A - Preparar el producto de degradación *in situ* (*N*-fenil-1-(2-feniletil)piperidin-4-amino) de la siguiente manera. Transferir 10 mg de Fentanilo a un balón y disolver en 10 ml de ácido clorhídrico al 7,3 %. Conectar a un refrigerante y calentar en un baño de agua durante 4 horas y neutralizar con 10 ml de hidróxido de sodio al 8,5 %. Evaporar a sequedad en un baño de agua, enfriar, redissolver el residuo con 10 ml de metanol y filtrar.

Solución estándar B - Diluir 1 ml de la *Solución muestra* a 100 ml con metanol. Diluir 5 ml de esta solución a 20 ml con metanol.

Aptitud del sistema (ver 100. *Cromatografía*) - Cromatografiar la *Solución estándar A* y registrar las respuestas de los picos según se indica en *Procedimiento*: los tiempos de retención deben ser aproximadamente 10 minutos para fentanilo y 12 minutos para *N*-fenil-1-(2-feniletil)piperidin-4-amino; la resolución entre los picos de fentanilo y *N*-fenil-1-(2-feniletil)piperidin-4-amino no debe ser menor de 8.

Procedimiento - Inyectar por separado en el cromatógrafo volúmenes iguales (aproximadamente 10 μl) de la *Solución estándar B*, la *Solución muestra* y metanol, que será empleado como blanco. Registrar los cromatogramas y medir las respuestas de todos los picos: a excepción del pico principal en el cromatograma obtenido a partir de la *Solución muestra*, la respuesta de ningún pico debe ser mayor a la respuesta del pico principal obtenido con la *Solución estándar B* (0,25 %); la suma de las respuestas de todos los picos, a excepción del pico principal, no debe ser mayor de dos veces la respuesta del pico principal obtenido con la *Solución estándar B* (0,5 %). Ignorar cualquier pico obtenido con el blanco y cualquier pico con una respuesta menor de 0,2 veces la respuesta del pico principal obtenido con la *Solución estándar B*.

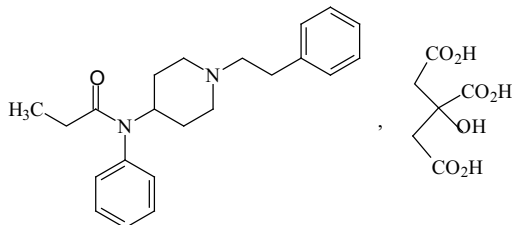
Pérdida por secado <680>

Secar al vacío a 50 °C: no debe perder más de 0,5 % de su peso.

VALORACIÓN

Pesar exactamente alrededor de 200 mg de Fentanilo, disolver en 50 ml de una mezcla de metil etil cetona y ácido acético glacial (7:1) y titular con ácido perclórico 0,1 N (SV), empleando 0,2 ml de *p*-naftolbenceína (SR) como indicador. Realizar una determinación con un blanco y hacer las correcciones necesarias (ver 780. *Volumetría*). Cada ml de ácido perclórico 0,1 N equivale a 33,65 mg de $C_{22}H_{28}N_2O$.

FENTANILO, CITRATO DE



$C_{28}H_{36}N_2O_8$

PM: 528,6

990-73-8

Definición - Citrato de Fentanilo es Citrato de *N*-Fenil-*N*-[1-(2-feniletíl)-4-piperidinil]propanamida. Debe contener no menos de 99,0 por ciento y no más de 101,0 por ciento de $C_{28}H_{36}N_2O_8$, calculado sobre la sustancia seca y debe cumplir con las siguientes especificaciones.

Caracteres generales - Polvo blanco o casi blanco. Fácilmente soluble en metanol; soluble en agua; moderadamente soluble en alcohol. Funde aproximadamente a 152 °C, con descomposición.

Sustancia de referencia - Citrato de Fentanilo SR-FA

CONSERVACIÓN

En envases inactivos bien cerrados.

Precaución - Manipular Citrato de Fentanilo con sumo cuidado, evitando su inhalación y el contacto con la piel.

ENSAYOS

Identificación

A - Absorción infrarroja <460>. En fase sólida.

B - Absorción ultravioleta <470>

Solvente: ácido clorhídrico diluido en metanol (1 en 10).

Concentración: 500 µg por ml.

Sustancias relacionadas

Sistema cromatográfico, Solución A, Solución B, Fase móvil y Aptitud del sistema - Proceder según se indica en *Sustancias relacionadas en Fentanilo*.

Solución muestra - Proceder según se indica en *Solución muestra* en *Sustancias relacionadas en Fentanilo*, empleando 100 mg de Citrato de Fentanilo.

Solución estándar A - Proceder según se indica en *Solución estándar A* en *Sustancias relacionadas en Fentanilo*, empleando 10 mg de Citrato de Fentanilo.

Solución estándar B - Proceder según se indica en *Solución estándar B* en *Sustancias relacionadas en Fentanilo*.

Procedimiento - Proceder según se indica en *Procedimiento en Sustancias relacionadas en Fentanilo*. A excepción del pico principal en el cromatograma obtenido a partir de la *Solución muestra*, la respuesta de ningún pico debe ser mayor a la respuesta del pico principal obtenido con la *Solución estándar B* (0,25 %); la suma de las respuestas de todos los picos, a excepción del pico principal, no debe ser mayor de dos veces la respuesta del pico principal obtenido con la *Solución estándar B* (0,5 %). Ignorar cualquier pico obtenido con el blanco, cualquier pico con un tiempo de retención relativo menor a 0,05 y cualquier pico con una respuesta menor de 0,2 veces la respuesta del pico principal obtenido con la *Solución estándar B*.

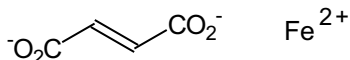
Pérdida por secado <680>

Secar al vacío a 60 °C: no debe perder más de 0,5 % de su peso.

VALORACIÓN

Pesar exactamente alrededor de 300 mg de Citrato de Fentanilo, disolver en 50 ml de una mezcla de metil etil cetona y ácido acético glacial (7:1) y titular con ácido perclórico 0,1 N (SV), empleando 0,2 ml de *p*-naftolbenceína (SR) como indicador. Realizar una determinación con un blanco y hacer las correcciones necesarias (ver 780. *Volumetría*). Cada ml de ácido perclórico 0,1 N equivale a 52,86 mg de $C_{28}H_{36}N_2O_8$.

FERROSO, FUMARATO



$\text{C}_4\text{H}_2\text{FeO}_4$ PM: 169,9 141-01-5

Definición - Fumarato Ferroso es 2-Butenodioato ferroso. Debe contener no menos de 97,0 por ciento y no más de 101,0 por ciento de $\text{C}_4\text{H}_2\text{FeO}_4$, calculado sobre la sustancia seca y debe cumplir con las siguientes especificaciones.

Caracteres generales - Polvo anaranjado rojizo a rojo pardo, inodoro. Puede contener masas blandas que producen una superficie amarilla cuando se muele. Poco soluble en agua; muy poco soluble en alcohol. Se separa ácido fumárico frente al agregado de ácido clorhídrico diluido.

Sustancia de referencia - Ácido Fumárico SR-FA.

CONSERVACIÓN

En envases bien cerrados.

ENSAYOS

Identificación

A - Absorción infrarroja <460>. *En fase sólida.* A 1,5 g de Fumarato Ferroso agregar 25 ml de ácido clorhídrico diluido 1 en 2, diluir con agua a 50 ml, calentar hasta disolución completa y enfriar. Filtrar en un crisol de vidrio sinterizado de porosidad fina, lavar el precipitado con ácido clorhídrico diluido 3 en 100, reservando el filtrado para el ensayo de *Identificación B*, y secar el precipitado a 105 °C: la absorción infrarroja de una dispersión en bromuro de potasio del precipitado seco obtenido, debe presentar máximos sólo a las mismas longitudes de onda que el de una preparación similar de Ácido Fumárico SR-FA.

B - Una porción del filtrado obtenido en el ensayo de *Identificación A* debe responder al ensayo para *Hierro* <410>.

Pérdida por secado <680>

Secar a 105 °C durante 16 horas: no debe perder más de 1,5 % de su peso.

Sulfato

Transferir 1,0 g de Fumarato Ferroso a un vaso de precipitados de 250 ml, agregar 100 ml de agua y calentar en un baño de vapor, agregando ácido clorhídrico gota a gota hasta disolución completa (se requerirán aproximadamente 2 ml de ácido). Filtrar la solución si fuera necesario y diluir el filtrado con agua a 100 ml. Calentar el filtrado a ebullición, agregar 10 ml de cloruro de bario (SR), calentar en un baño de vapor durante 2 horas, tapar

y dejar reposar durante 16 horas (si se forman cristales de fumarato ferroso, calentar la solución en el baño de vapor hasta disolución). Filtrar la solución empleando papel de filtro libre de cenizas, lavar el residuo con agua caliente hasta que, con la adición de sulfuro de amonio (SR), no se forme más precipitado negro en el filtrado y transferir el papel que contenga el residuo a un crisol previamente pesado. Carbonizar el papel, sin quemarlo, y someter a ignición el crisol con su contenido a una temperatura de 600 °C hasta peso constante: cada mg de residuo equivale a 0,412 mg de sulfato: no debe contener más de 0,2 %.

Límite de arsénico <540>

Método I. Transferir 2,0 g de Fumarato Ferroso a un vaso de precipitados, agregar 10 ml de agua y 10 ml de ácido sulfúrico y calentar hasta precipitar completamente el ácido fumárico. Dejar enfriar, agregar 30 ml de agua, filtrar y transferir el filtrado a un matraz aforado de 100 ml. Lavar el precipitado con agua, agregando los lavados al filtrado, completar a volumen con agua y mezclar. Transferir 50,0 ml de esta solución al matraz generador de arsina y diluir con agua a 55 ml: proceder según se indica en *Procedimiento*, excepto que se debe omitir el agregado de los 20 ml de ácido sulfúrico 7 N: no debe contener más de 3 ppm.

Límite de ión férrico

Pesar exactamente alrededor de 2,0 g de Fumarato Ferroso, transferir a un erlenmeyer de 250 ml con tapón de vidrio, agregar 25 ml de agua y 4 ml de ácido clorhídrico y calentar en una placa calefactora hasta disolución completa. Tapar y dejar enfriar a temperatura ambiente. Agregar 3 g de ioduro de potasio, tapar nuevamente y agitar por rotación para mezclar. Dejar reposar en la oscuridad durante 5 minutos. Agregar 75 ml de agua y titular con tiosulfato de sodio 0,1 N (SV), agregando 3 ml de almidón (SR) cerca del punto final. No se debe consumir más de 7,16 ml de tiosulfato de sodio 0,1 N (2,0 %).

Límite de plomo

[NOTA: para la preparación de todas las soluciones acuosas y para enjuagar los materiales de vidrio antes de usar, emplear agua previamente pasada a través de una resina de intercambio iónico de lecho mixto. Seleccionar todos los reactivos de manera de tener un contenido de plomo lo más bajo posible y almacenar todas las soluciones de reactivos en envases de vidrio al borosilicato. Lavar el material de vidrio antes de usar sumergiéndolo en ácido nítrico 8 N caliente durante 30 minutos y luego enjuagar con agua deionizada].

Solución de ácido ascórbico-ioduro de sodio - Transferir 20 g de ácido ascórbico y 38,5 g de iodu-

ro de sodio a un matraz aforado de 200 ml, disolver con agua, completar a volumen con el mismo solvente y mezclar.

Solución de óxido de trioctilfosfina - [Precaución - Esta solución es irritante. Evitar el contacto con los ojos, la piel y la ropa. Tomar precauciones especiales para eliminar las soluciones a las que se agrega este reactivo]. Transferir 5,0 g de óxido de trioctilfosfina a un matraz aforado de 100 ml, disolver con 4-metil-2-pentanona, completar a volumen con el mismo solvente y mezclar.

Solución estándar - Transferir 5,0 ml de la *Solución madre de nitrato de plomo* (ver 590. *Límite de metales pesados*) a un matraz aforado de 100 ml, completar a volumen con agua y mezclar. Transferir 2,0 ml de esta solución a un vaso de precipitados de 50 ml, agregar 6 ml de ácido nítrico y 10 ml de ácido perclórico y evaporar bajo campana hasta sequedad. [Precaución - Agregar el ácido perclórico bajo campana]. Dejar enfriar, disolver el residuo en 10 ml de ácido clorhídrico 9 N y transferir con la ayuda de 10 ml de agua a un matraz aforado de 50 ml. Agregar 20 ml de *Solución de ácido ascórbico-ioduro de sodio* y 5,0 ml de *Solución de óxido de trioctilfosfina*, agitar durante 30 segundos y dejar separar las fases. Agregar agua para llevar la capa de solvente orgánico hasta el cuello del matraz, agitar nuevamente y dejar separar. La capa del solvente orgánico es la *Solución estándar* (2,0 µg de plomo por ml).

Solución blanco - Proceder según se indica para *Solución estándar* desde donde dice: "agregar 6 ml de ácido nítrico y 10 ml de ácido perclórico y evaporar...". La capa del solvente orgánico es la *Solución blanco* (0,0 µg de plomo por ml).

Solución muestra - Transferir 1,0 g de Fumarato Ferroso a un vaso de precipitados de 50 ml y agregar 6 ml de ácido nítrico y 10 ml de ácido perclórico. [Precaución - Agregar el ácido perclórico bajo campana]. Cubrir con un vidrio de reloj estriado y calentar bajo campana hasta sequedad. Dejar enfriar. Disolver el residuo en 10 ml de ácido clorhídrico 9 N y transferir con la ayuda de aproximadamente 10 ml de agua a un matraz aforado de 50 ml. Proceder según se indica para *Solución estándar* desde donde dice: "Agregar 20 ml de *Solución de ácido ascórbico-ioduro de sodio* y 5,0 ml de...". La capa de solvente orgánico es la *Solución muestra*.

Procedimiento - Determinar concomitantemente las absorbancias de la *Solución blanco*, la *Solución estándar* y la *Solución muestra* en la línea de emisión del plomo a 283,3 nm con un espectrofotómetro de absorción atómica (ver 440. *Espectrofotometría de absorción y emisión atómica*) equipado con una lámpara de plomo de cátodo hueco y

una llama de aire-acetileno, empleando 4-metil-2-pentanona para llevar a cero la lectura del instrumento. La absorbancia de la *Solución blanco* no debe ser mayor a 20 % de la diferencia entre la absorbancia de la *Solución estándar* y la absorbancia de la *Solución blanco*; la absorbancia de la *Solución muestra* no debe ser mayor a la absorbancia de la *Solución estándar* (0,001 %).

Límite de mercurio

Solución muestra - Disolver 2,0 g de Fumarato Ferroso en una mezcla de 10 ml de ácido clorhídrico libre de plomo y 80 ml de agua, calentando si fuera necesario para favorecer la disolución. Dejar enfriar, filtrar, si fuera necesario, y diluir hasta 100 ml con agua.

Solución estándar de mercurio (10 ppm) - Disolver una cantidad de cloruro mercurioso que corresponda a a 0,338 g de HgCl₂, en agua y completar a 250,0 ml con el mismo solvente. Inmediatamente antes de su uso, diluir 1,0 ml de esta solución a 100,0 ml con agua.

Solución estándar - Preparar una serie de diluciones a partir de la *Solución estándar de mercurio (10 ppm)* y diluyendo con una solución de ácido clorhídrico libre de plomo al 25,0 % v/v.

Procedimiento - Proceder según se indica en *Método I* en 440. *Espectrofotometría de absorción y emisión atómica*. Siguiendo las instrucciones del fabricante, introducir, separadamente, 5,0 ml de *Solución muestra* y 5,0 ml de cada una de las *Soluciones estándar* en el vaso del equipo de valoración de mercurio en vapor frío y agregar 10 ml de agua y 1 ml de cloruro estañoso (SR). Determinar la absorbancia de todas las soluciones a 253,7 nm, empleando una lámpara de cátodo hueco de mercurio como fuente de radiación. No debe contener más de 1 ppm de mercurio.

Impurezas orgánicas volátiles <520>

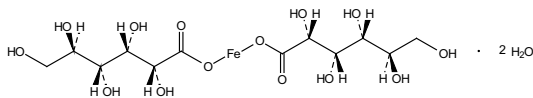
Método II.

VALORACIÓN

Pesar exactamente alrededor de 500 mg de Fumarato Ferroso, transferir a un erlenmeyer de 500 ml y agregar 25 ml de ácido clorhídrico diluido 2 en 5. Calentar a ebullición y agregar gota a gota una solución de 5,6 g de cloruro estañoso en 50 ml de ácido clorhídrico diluido 3 en 10 hasta que el color amarillo desaparezca y luego agregar 2 gotas en exceso. Enfriar la solución en un baño de hielo hasta que alcance la temperatura ambiente, agregar 10 ml de solución de cloruro mercurioso 1 en 20 y dejar reposar durante 5 minutos. Agregar 200 ml de agua, 25 ml de ácido sulfúrico diluido 1 en 2 y 4 ml de ácido fosfórico. Luego agregar 2 gotas de ortofenantrolina (SR) y titular con sulfato céri-

co 0,1 N (SV). Realizar una determinación con un blanco y hacer las correcciones necesarias. Cada ml de sulfato cérico 0,1 N equivale a 16,99 mg de $C_4H_2FeO_4$.

FERROSO, GLUCONATO



$C_{12}H_{22}FeO_{14} \cdot 2H_2O$ PM: 482,2 12389-15-0

Anhidro PM: 446,1 299-29-6

Definición - Gluconato Ferroso es bis(D-gluconato-O¹,O²) de hierro, dihidrato. Debe contener no menos de 11,8 por ciento y no más de 12,5 por ciento de hierro (II), calculado sobre la sustancia seca y debe cumplir con las siguientes especificaciones.

Caracteres generales - Polvo fino o granulos de color gris o amarillo verdoso. Una solución 1 en 20 es ácida frente al tornasol. Soluble en agua con calentamiento suave; prácticamente insoluble en alcohol.

Sustancia de referencia - Gluconato de Potasio SR-FA.

CONSERVACIÓN

En envases inactivos de cierre perfecto.

ENSAYOS

Identificación

A - Proceder según se indica en el ensayo de Identificación B en Gluconato de Calcio.

B - Una solución de Gluconato Ferroso 1 en 200 debe producir un precipitado azul oscuro con ferricianuro de potasio (SR).

Pérdida por secado <680>

Secar entre 100 y 105 °C durante 5 horas: debe perder entre 7,0 y 10,5 % de su peso. Emplear 500 mg de muestra.

Límite de cloruro y sulfato <560>

Cloruro - Una porción de 1,0 g de Gluconato Ferroso no debe contener más cloruro que el que corresponde a 1,0 ml de ácido clorhídrico 0,020 N (0,07 %).

Sulfato - Una porción de 1,0 g de Gluconato Ferroso no debe contener más sulfato que el que corresponde a 1,0 ml de ácido sulfúrico 0,020 N (0,1 %).

Ácido oxálico

Disolver 1,0 g de Gluconato Ferroso en 10 ml de agua, agregar 2 ml de ácido clorhídrico y transferir a una ampolla de decantación. Extraer sucesivamente con porciones de 50 y 20 ml de éter. Combinar los extractos etéreos, agregar 10 ml de

agua y evaporar el éter en un baño de vapor. Agregar 1 gota de ácido acético 6 N y 1 ml de solución de acetato de calcio 1 en 20: no se debe producir turbidez dentro de los 5 minutos.

Límite de arsénico <540>

Método I. Transferir 1,0 g de Gluconato Ferroso a un balón de 100 ml con junta esmerilada. Agregar 40 ml de ácido sulfúrico 9 N y 2 ml de solución de bromuro de potasio 3 en 10. Conectar inmediatamente a un aparato de destilación que posea un refrigerante con agua helada y calentar hasta disolver. Destilar, recolectar 25 ml de destilado y transferir al matraz generador de arsina. Lavar el refrigerante y el recipiente colector varias veces con porciones pequeñas de agua, agregar los lavados al destilado en el matraz generador de arsina, agregar bromo (SR) hasta obtener una solución ligeramente amarilla y diluir con agua a 35 ml. Proceder según se indica en *Procedimiento*: el límite es 3 ppm.

Límite de hierro (III)

Pesar exactamente alrededor de 5 g de Gluconato Ferroso y disolver en una mezcla de 100 ml de agua y 10 ml de ácido clorhídrico. Agregar 3 g de ioduro de potasio, agitar y dejar reposar en la oscuridad durante 5 minutos. Titular el iodo liberado con tiosulfato de sodio 0,1 N (SV), agregando 3 ml de almidón (SR) cerca del punto final. Realizar una determinación con un blanco y hacer las correcciones necesarias (ver 780. *Volumetría*). Cada ml de tiosulfato de sodio 0,1 N equivale a 5,585 mg de hierro férrico. No debe contener más de 2,0 % de hierro férrico.

Plomo

[NOTA: para la preparación de todas las soluciones acuosas y para el enjuague del material de vidrio antes de usar, emplear agua previamente procesada a través de una resina de intercambio iónico de lecho mixto. Seleccionar todos los reactivos de manera de tener un contenido de plomo lo más bajo posible y almacenar todas las soluciones en envases de vidrio al borosilicato. Limpiar el material de vidrio antes de usar con ácido nítrico 8 N calentado suavemente durante 30 minutos y enjuagar con agua desionizada].

Solución de ácido ascórbico-ioduro de sodio - Transferir 20 g de Ácido Ascórbico y 38,5 g de ioduro de sodio a un matraz aforado de 200 ml, disolver en agua, completar a volumen con el mismo solvente y mezclar.

Solución de óxido de trioctilfosfina - [Precaución - Esta solución es irritante. Evitar el contacto con los ojos, la piel y la ropa. Tomar precauciones especiales para eliminar las porciones no empleadas].

das de las soluciones a las cuales se agrega este reactivo]. Transferir 5,0 g de óxido de trioctilfosfina a un matraz aforado de 100 ml, disolver en 4-metil-2-pentanona, completar a volumen con el mismo solvente y mezclar.

Solución estándar - Transferir 5,0 ml de *Solución madre de nitrato de plomo* (ver 590. *Límite de metales pesados*) a un matraz aforado de 100 ml, completar a volumen con agua y mezclar. Transferir 2,0 ml de esta solución a un matraz aforado de 50 ml, agregar 10 ml de ácido clorhídrico 9 N y aproximadamente 10 ml de agua. Agregar 20 ml de *Solución de ácido ascórbico-ioduro de sodio* y 5,0 ml de *Solución de óxido de trioctilfosfina*, agitar durante 30 segundos y dejar separar las fases. Agregar agua para llevar la fase de solvente orgánico hasta el cuello del matraz, agitar nuevamente y dejar separar. Emplear la fase de solvente orgánico como *Solución estándar*, la cual contiene 2,0 µg de plomo por ml.

Blanco - Transferir 10 ml de ácido clorhídrico 9 N y aproximadamente 10 ml de agua a un matraz aforado de 50 ml. Agregar 20 ml de *Solución de ácido ascórbico-ioduro de sodio* y 5,0 ml de *Solución de óxido de trioctilfosfina*, agitar durante 30 segundos y dejar separar las fases. Agregar agua para llevar la fase de solvente orgánico hasta el cuello del matraz, agitar nuevamente y dejar separar. Emplear la fase de solvente orgánico como *Blanco*, la cual no contiene plomo.

Solución muestra - Transferir 1,0 g de Gluconato Ferroso, 10 ml de ácido clorhídrico 9 N, aproximadamente 10 ml de agua, 20 ml de *Solución de ácido ascórbico-ioduro de sodio* y 5,0 ml de *Solución de óxido de trioctilfosfina* a un matraz aforado de 50 ml. Agitar durante 30 segundos y dejar separar las fases. Agregar agua para llevar la fase de solvente orgánico hasta el cuello del matraz, agitar nuevamente y dejar separar. Emplear la fase de solvente orgánico como *Solución muestra*.

Procedimiento - Determinar concomitantemente las absorbancias de la *Solución estándar*, la *Solución muestra* y el *Blanco* en la línea de emisión principal a 283,3 nm, con un espectrofotómetro de absorción atómica apropiado (ver 440. *Espectrofotometría de absorción y emisión atómica*) equipado con una lámpara de plomo de cátodo hueco y una llama de aire-acetileno, empleando 4-metil-2-pentanona para llevar a cero la lectura del aparato. El ensayo sólo es válido si la absorbancia del *Blanco* no es mayor de 20 % de la diferencia entre la absorbancia de la *Solución estándar* y el *Blanco*. La absorbancia de la *Solución muestra* no debe ser mayor que la de la *Solución estándar* (0,001 %).

Azúcares reductores

Disolver 500 mg de Gluconato Ferroso en 10 ml de agua, calentar y alcalinizar con 1 ml de hidróxido de amonio 6 N. Pasar sulfuro de hidrógeno gaseoso a través de la solución para precipitar el hierro y dejar reposar durante 30 minutos para coagular el precipitado. Filtrar y lavar el precipitado con dos porciones sucesivas de 5 ml de agua. Acidificar el filtrado y los lavados combinados con ácido clorhídrico y agregar 2 ml de ácido clorhídrico 3 N en exceso. Calentar a ebullición hasta que los vapores no oscurezcan el papel de acetato de plomo y continuar calentando a ebullición, si fuera necesario, hasta reducir el volumen de la solución a aproximadamente 10 ml. Enfriar, agregar 5 ml de carbonato de sodio (SR) y 20 ml de agua, filtrar y ajustar el volumen del filtrado a 100 ml. A 5 ml del filtrado agregar 2 ml de tartrato cúprico alcalino (SR) y calentar a ebullición durante 1 minuto: no se debe formar precipitado rojo dentro de 1 minuto.

Impurezas orgánicas volátiles <520>

Método I.

VALORACIÓN

Disolver 500 mg de carbonato ácido de sodio en una mezcla de agua y ácido sulfúrico diluido (70:30). Cuando la efervescencia haya cesado, disolver en esta solución 1,0 g de Gluconato Ferroso con agitación suave. Titular con nitrato cérico amónico 0,1 M (SV), empleando 0,1 ml de ferroína como indicador. Cada ml de nitrato cérico amónico 0,1 M equivale a 5,585 mg de hierro (II).

FERROSO, SULFATO

FeSO ₄ · 7H ₂ O	PM: 278,0	7782-63-0
Anhidro	PM: 151,9	7720-78-7

Definición - Sulfato Ferroso es Sulfato ferroso heptahidratado. Debe contener una cantidad equivalente a no menos de 99,5 por ciento y no más de 104,5 por ciento de FeSO₄ · 7H₂O y debe cumplir con las siguientes especificaciones.

Caracteres generales - Cristales o gránulos de color verde azulado pálido; inodoro y eflorescente en aire seco. Se oxida fácilmente en aire húmedo para formar sulfato férrico básico de color amarillo pardusco. Una solución 1 en 10 debe ser ácida frente al tornasol, teniendo un pH de aproximadamente 3,7. Muy soluble en agua a ebullición; fácilmente soluble en agua; insoluble en alcohol.

CONSERVACIÓN

En envases inactínicos de cierre perfecto.

ENSAYOS

Identificación

Debe responder a los ensayos para *Sales ferrosas* <410> y *Sulfato* <410>.

Límite de arsénico <540>

Método I. Transferir 1,0 g de Sulfato Ferroso a un balón de 100 ml, agregar 40 ml de ácido sulfúrico 9 N y 2 ml de solución de bromuro de potasio 3 en 10. Conectar de inmediato el balón a un aparato de destilación que posea un refrigerante enfriado con agua helada y calentar el balón suavemente sobre una llama pequeña hasta que el sólido se disuelva, luego destilar hasta recolectar 25 ml de destilado en el recipiente colector. Transferir el destilado al generador de arsina y lavar el refrigerante y el recipiente colector con varias porciones pequeñas de agua, agregando los líquidos de lavado al generador de arsina. Agitar por rotación para mezclar, agregar bromo (SR) hasta que la solución sea ligeramente amarilla y diluir a 35 ml con agua. Proceder según se indica en *Procedimiento*: no más de 3 ppm.

Plomo

Empleando Sulfato Ferroso, proceder según se indica en el ensayo para *Plomo* en *Gluconato ferroso*: no más de 0,001 %.

Mercurio

Debe cumplir con los requisitos del ensayo para *Mercurio* en *Fumarato ferroso*.

Impurezas orgánicas volátiles <520>

Método II.

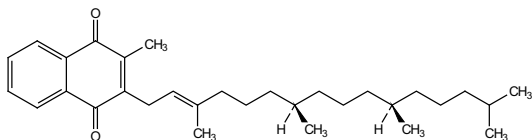
VALORACIÓN

Pesar exactamente alrededor de 1,0 g de Sulfato Ferroso, disolver en una mezcla de 25 ml de ácido sulfúrico 2 N y 25 ml de agua recientemente hervida y enfriada. Agregar ortofenantrolina (SR) y titular inmediatamente con sulfato cérico 0,1 N (SV). Realizar una determinación con un blanco y hacer las correcciones necesarias (ver 780. *Volumetría*). Cada ml de sulfato cérico 0,1 N equivale a 15,19 mg de FeSO₄ ó a 27,80 mg de FeSO₄ · 7H₂O.

ROTULADO

Indicar en el rótulo que el Sulfato Ferroso no se debe emplear si está recubierto con sulfato férrico básico de color amarillo pardusco.

FITOMENADIONA



$C_{31}H_{46}O_2$ PM: 450,7 84-80-0

Sinonimias - Fitonadiona. Vitamina K_1 .

Definición - Fitomenadiona es $[R-[R^*,R^*-(E)]]$ -2-Metil-3-(3,7,11,15-tetrametil-2-hexadecenil)-1,4-naftalenodiona. Es una mezcla de *trans*-fitomenadiona (isómero *E*), *cis*-fitomenadiona (isómero *Z*) y *trans*-epoxifitomenadiona. Debe contener no más de 4,0 por ciento de *trans*-epoxifitomenadiona y no menos de 75,0 por ciento de *trans*-fitomenadiona. Debe contener no menos de 97,0 por ciento y no más de 103,0 por ciento del total de los tres componentes y debe cumplir con las siguientes especificaciones.

Caracteres generales - Líquido transparente, amarillo intenso, oleoso y muy viscoso. Soluble en aceites vegetales, alcohol absoluto, cloroformo y éter; poco soluble en alcohol; insoluble en agua.

Sustancias de referencia - Fitomenadiona SR-FA. *Trans*-epoxifitomenadiona SR-FA.

CONSERVACIÓN

En envases inactínicos de cierre perfecto.

ENSAYOS

[NOTA: proteger la muestra, la *Sustancia de referencia* y las soluciones que las contengan de la exposición a la luz].

Identificación

A - Absorción infrarroja <460>. *En película fina*.

B - Absorción ultravioleta <470>

Solvente: *n*-hexano.

Concentración: 10 µg por ml.

Las absortividades a 248 nm no deben diferir en más de 3,0 %.

Determinación del índice de refracción <230>

Entre 1,523 y 1,526.

Reacción

Una solución de Fitomenadiona 1 en 20 en alcohol absoluto debe ser neutra frente al tornasol.

Límite de menadiona y sustancias relacionadas

Fase estacionaria - Emplear una placa para cromatografía en capa delgada (ver 100. *Cromatografía*) recubierta con gel de sílice para cromatografía con indicador de fluorescencia, de 0,25 mm de espesor.

Fase móvil - Tolueno y ciclohexano (80:20).

Solución muestra A - Disolver 400 mg de Fitomenadiona en ciclohexano y diluir a 10 ml con el mismo solvente.

Solución muestra B - Diluir 1 ml de *Solución muestra A* a 10 ml con ciclohexano.

Solución estándar A - Disolver 40 mg de Fitomenadiona SR-FA en ciclohexano y diluir a 10 ml con el mismo solvente.

Solución estándar B - Diluir 1 ml de *Solución muestra B* a 20 ml con ciclohexano.

Solución estándar C - Disolver 4,0 mg de menadiona en ciclohexano y diluir a 50 ml con el mismo solvente.

Revelador - Solución de ácido fosfomolibdico al 10 % en alcohol absoluto.

Procedimiento - Aplicar por separado sobre la placa 10 µl de las *Soluciones muestra A* y *B* y 10 µl de las *Soluciones estándar A*, *B* y *C*. Dejar secar las aplicaciones y desarrollar los cromatogramas hasta que el frente del solvente haya recorrido aproximadamente tres cuartas partes de la longitud de la placa. Retirar la placa de la cámara, marcar el frente del solvente, dejar secar al aire durante 5 minutos y examinar bajo luz ultravioleta a 254 nm. Pulverizar sobre la placa con *Revelador*, calentar a 120 °C durante 5 minutos y examinar bajo luz natural. En el cromatograma obtenido a partir de la *Solución muestra A*, la mancha correspondiente a menadiona no debe ser más intensa que la obtenida con la *Solución estándar C* (0,2 %); a excepción de la mancha principal y de la mancha correspondiente a menadiona, ninguna mancha debe ser más intensa que la mancha obtenida con la *Solución estándar B* (0,5 %). Ignorar cualquier mancha por debajo de la mancha principal que pueda no estar completamente separada de esta.

Determinación del residuo de ignición <270>

No más de 0,1 %.

VALORACIÓN

Sistema cromatográfico - Emplear un equipo para cromatografía de líquidos con un detector ultravioleta ajustado a 254 nm y una columna de 25 cm × 4,6 mm con fase estacionaria constituida por partículas porosas de sílice de 5 µm de diámetro, con un tamaño de poro de 8 nm. El caudal debe ser aproximadamente 0,4 ml por minuto.

Fase móvil - Heptano, diisopropil éter y octanol (1.000:3,3:0,67). Filtrar y desgasificar. Hacer los ajustes necesarios (ver *Aptitud del sistema* en 100. *Cromatografía*).

Preparación estándar A - Pesar exactamente alrededor de 15 mg de Fitomenadiona SR-FA, transferir a un matraz aforado de 10 ml, disolver y completar a volumen con *Fase móvil*.

Preparación estándar B - Pesar exactamente alrededor de 15 mg de Fitomenadiona SR-FA y 4,0 mg de *Trans*-epoxifitomenadiona SR-FA, transferir a un matraz aforado de 10 ml, disolver y completar a volumen con *Fase móvil*.

Preparación muestra - Pesar exactamente alrededor de 15 mg de Fitomenadiona, transferir a un matraz aforado de 10 ml, disolver y completar a volumen con *Fase móvil*.

Aptitud del sistema (ver 100. *Cromatografía*) - Cromatografiar la *Preparación estándar B* y registrar las respuestas de los picos según se indica en *Procedimiento*: el ensayo solo es válido si el orden de elución es: *trans*-epoxifitomenadiona, *cis*-fitomenadiona y *trans*-fitomenadiona. Cromatografiar la *Preparación estándar A* y registrar las respuestas de los picos según se indica en *Procedimiento*: la resolución *R* entre los picos de *trans*-fitomenadiona y *cis*-fitomenadiona debe ser mayor de 2,5; la desviación estándar relativa para inyecciones repetidas no debe ser mayor de 1,0 %.

Procedimiento - Inyectar por separado en el cromatógrafo volúmenes iguales (aproximadamente 20 µl) de la *Preparación estándar A* y la *Preparación muestra*, registrar los cromatogramas y medir las respuestas de los picos principales.

Calcular el porcentaje de *trans*-fitomenadiona en la porción de Fitomenadiona en ensayo, por la fórmula siguiente:

$$A_{trans} P_E r_{Mtrans} / P_M r_{Etrans}$$

en la cual A_{trans} es el porcentaje de *trans*-fitomenadiona en Fitomenadiona SR-FA, P_E es el peso en mg de Fitomenadiona SR-FA en la *Preparación estándar A*, P_M es el peso en mg de Fitomenadiona en la *Preparación muestra* y r_{Mtrans} y r_{Etrans} son las respuestas de los picos correspondientes al isómero *trans* en la *Preparación muestra* y la *Preparación estándar A*, respectivamente.

Calcular el porcentaje de *cis*-fitomenadiona en la porción de Fitomenadiona en ensayo, por la fórmula siguiente:

$$A_{cis} P_E r_{Mcis} / P_M r_{Ecis}$$

en la cual A_{cis} es el porcentaje de *cis*-fitomenadiona en Fitomenadiona SR-FA, r_{Mcis} y r_{Ecis} son las respuestas de los picos correspondientes al isómero *cis* en la *Preparación muestra* y la *Preparación estándar*

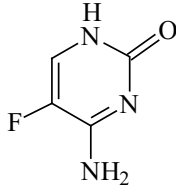
A, respectivamente y los demás términos son los definidos anteriormente.

Calcular el porcentaje de *trans*-epoxifitomenadiona en la porción de Fitomenadiona en ensayo, por la fórmula siguiente:

$$A_{epoxi} P_E r_{Mepoxi} / P_M r_{Eepoxi}$$

en la cual A_{epoxi} es el porcentaje de *epoxi*-fitomenadiona en Fitomenadiona SR-FA, r_{Mepoxi} y r_{Eepoxi} son las respuestas de los picos correspondientes a *trans*-epoxifitomenadiona en la *Preparación muestra* y la *Preparación estándar A*, respectivamente y los demás términos son los definidos anteriormente.

FLUCITOSINA



$C_4H_4FN_3O$

PM: 129,1

2022-85-7

Definición - Flucitosina es 5-Fluorocitosina. Debe contener no menos de 98,5 por ciento y no más de 101,0 por ciento de $C_4H_4FN_3O$, calculado sobre la sustancia seca y debe cumplir con las siguientes especificaciones.

Caracteres generales - Polvo cristalino blanco o casi blanco. Moderadamente soluble en agua, poco soluble en alcohol; prácticamente insoluble en cloroformo y éter.

Sustancia de referencia - Flucitosina SR-FA.

CONSERVACIÓN

En envases inactínicos de cierre perfecto.

ENSAYOS

Identificación

A - Absorción infrarroja <460>. *En fase sólida.*

B - Absorción ultravioleta <470>

Concentración: 8 μ g por ml.

Medio: ácido clorhídrico diluido (1 en 100).

Las absorptividades a 285 nm, calculadas a partir de la sustancia seca, no deben diferir en más de 2,0 %.

C - Examinar los cromatogramas obtenidos en *Límite de fluoruracilo*. El valor de R_F de la mancha principal en el cromatograma obtenido a partir de la *Solución muestra* debe corresponder con el obtenido a partir de la *Solución estándar*.

Pérdida por secado <680>

Secar a 105 °C durante 4 horas: no debe perder más de 1,5 % de su peso.

Determinación del residuo de ignición <270>

No más de 0,1 %.

Límite de metales pesados <590>

Método II. No más de 0,002 %.

Fluoruro

[NOTA: Se recomienda el uso de material de plástico para contener las soluciones mientras se mide el potencial.]

Solución reguladora - Transferir 55 g de cloruro de sodio y 0,5 g de citrato de sodio a un matraz aforado de 1 litro y disolver con 350 ml de agua. Agregar cuidadosamente 75 g de hidróxido de sodio

y agitar hasta disolución. Enfriar a temperatura ambiente y agregar cuidadosamente 225 ml de ácido acético glacial. Enfriar a temperatura ambiente, agregar 300 ml de alcohol isopropílico, completar a volumen con agua y mezclar. El pH de la solución debe estar comprendido entre 5,0 y 5,5.

Solución madre del estándar - Pesar exactamente alrededor de 2,211 g de fluoruro de sodio, previamente secados a 150 °C durante 4 horas, y transferir a un matraz aforado de 1 litro. Disolver en aproximadamente 200 ml de agua, agregar 1,0 ml de solución de hidróxido de sodio 0,4 %, completar a volumen con agua y mezclar. Cada ml de esta solución contiene 1 mg de ión fluoruro.

Soluciones estándar - Diluir cuantitativamente y en etapas porciones de la *Solución madre del estándar* con *Solución reguladora* en sendos matraces aforados de 100 ml hasta obtener *Soluciones estándar* de aproximadamente 1, 3, 5 y 10 μ g de fluoruro por ml, respectivamente.

Solución muestra - Pesar exactamente alrededor de 1 g de Flucitosina, transferir a un matraz aforado de 100 ml, disolver y completar a volumen con *Solución reguladora*.

Electrodo de referencia de calomel modificado - Mezclar 70 ml de una solución saturada de cloruro de potasio, recientemente preparada, con 30 ml de alcohol isopropílico, llenar el electrodo con el líquido sobrenadante transparente y dejar el electrodo sumergido en el resto de la solución durante por lo menos 2 horas antes de usar. Mantener el electrodo sumergido en la solución de alcohol-cloruro de potasio cuando no se emplee.

Curva estándar - Determinar los potenciales de las *Soluciones estándar* según se indica en *Procedimiento*. Representar gráficamente la concentración de flúor, en mg por 100 ml, en función del potencial para cada solución en escala semilogarítmica y calcular la ecuación de la recta que mejor ajuste.

Procedimiento - [NOTA: para realizar las mediciones, sumergir los electrodos en la solución, contenida en un vaso de precipitado de 150 ml y agitar durante 2 minutos antes de la lectura.] Medir concomitantemente el potencial, en mV (ver 780. *Volumetría*) de las *Soluciones estándar* y de la *Solución muestra*, con un potenciómetro apropiado equipado con un electrodo para ión fluoruro y el *Electrodo de referencia de calomel modificado*. Calcular el porcentaje de fluoruro, en la porción de Flucitosina en ensayo por la fórmula siguiente:

$C/10$

en la cual C es la concentración de fluoruro, en mg por 100 ml, a partir de la curva estándar: no debe contener más de 0,05 % de Fluoruro.

Límite de Fluorouracilo

Fase estacionaria - Emplear una placa para cromatografía en capa delgada (ver 100. *Cromatografía*) recubierta con gel de sílice para cromatografía con indicador de fluorescencia, de 0,5 mm de espesor.

Diluyente - Ácido acético glacial y agua (4:1).

Fase móvil - Cloroformo y ácido acético glacial (13:7).

Solución estándar - Disolver una cantidad exactamente pesada de *Fluorouracilo* en *Diluyente* para obtener una solución de aproximadamente 0,025 mg por ml.

Solución muestra - Disolver 250 mg de Flucitosina en 10 ml de *Diluyente*.

Procedimiento - Aplicar por separado sobre la placa 20 µl de *Solución muestra* y 20 µl de la *Solución estándar*. Dejar secar las aplicaciones y desarrollar el cromatograma hasta que el frente de solvente haya recorrido aproximadamente las tres cuartas partes de la longitud de la placa. Retirar la placa de la cámara, marcar el frente de solvente y dejar secar al aire. Examinar la placa bajo luz ultravioleta a 254 nm: ninguna mancha de la *Solución muestra* debe ser mayor en tamaño o intensidad que la mancha de R_f similar obtenida a partir de la *Solución estándar*, correspondiendo a no más de 0,1 % de fluorouracilo.

Impurezas orgánicas volátiles <520>

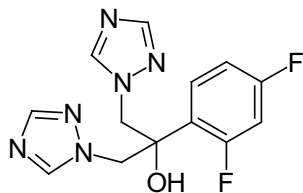
Método III.

Solvente: dimetilsulfóxido.

VALORACIÓN

Pesar exactamente alrededor de 400 mg de Flucitosina, y disolver en 150 ml de una mezcla de ácido acético glacial y anhídrido acético (2:1), calentando ligeramente fuera necesario. Titular con ácido perclórico 0,1N (SV), determinando el punto potenciométrico con un sistema de electrodos de vidrio-calomel. Realizar una determinación con un blanco y hacer las correcciones necesarias (ver 780. *Volumetría*). Cada ml de ácido perclórico 0,1 N equivale a 12,91 mg de $C_4H_4FN_3O$.

FLUCONAZOL



$C_{13}H_{12}F_2N_6O$ PM: 306,3 86386-73-4

Definición - Fluconazol es α -(2,4-difluorofenil)- α -(1H-1,2,4-triazol-1-ilmetil)-1H-1,2,4-triazol-1-etanol. Debe contener no menos de 99,0 por ciento y no más de 101,5 por ciento de $C_{13}H_{12}F_2N_6O$, calculado sobre la sustancia seca y debe cumplir con las siguientes especificaciones.

Caracteres generales - Polvo blanco cristalino. Fácilmente soluble en metanol; soluble en acetona y alcohol; moderadamente soluble en cloroformo e isopropanol; ligeramente soluble en agua; muy poco soluble en tolueno.

Sustancias de referencia - Fluconazol SR-FA. Impureza A de Fluconazol SR-FA: 2-[2-fluoro-4-(1H-1,2,4-triazol-1-il)fenil]-1,3-bis(1H-1,2,4-triazol-1-il)-propan-2-ol. Impureza B de Fluconazol SR-FA: 2-(4-fluorofenil)-1,3-bis(1H-1,2,4-triazol-1-il)-propan-2-ol. Impureza C de Fluconazol SR-FA: 1,1'-(1,3-fenil-en)di(1H-1,2,4-triazol-1-il).

CONSERVACIÓN

En envases inactivos de cierre perfecto. Almacenar a temperaturas menores de 30 °C.

ENSAYOS

Identificación

A - Absorción infrarroja <460>. *En fase sólida.*

B - Absorción ultravioleta <470>.

Solvente: alcohol.

Concentración: 200 µg por ml.

Determinación del punto de fusión <260>

Entre 138 y 142 °C.

Pérdida por secado <680>

Secar a 105°C durante 3 horas: no debe perder más de 0,5 % de su peso.

Determinación del residuo de ignición <270>

No más de 0,1 %, determinado sobre 0,5 g de muestra.

Límite de hierro <580>

Pesar exactamente alrededor de 0,5 g de Fluconazol y transferir a un tubo de ensayo. Disolver en

5 ml de alcohol, agregar 5 ml de agua destilada y mezclar. El límite es de 0,002 %.

Sustancias relacionadas

Sistema cromatográfico - Emplear un equipo para cromatografía de líquidos con un detector ultravioleta ajustado a 260 nm y una columna de 15 cm × 4,6 mm con fase estacionaria constituida por octadecilsilano químicamente unido a partículas porosas de sílice de 3,5 µm de diámetro. Mantener la temperatura de la columna aproximadamente a 40 °C. El caudal debe ser aproximadamente 0,5 ml por minuto.

Fase móvil - Agua y acetonitrilo (80:20). Filtrar y desgasificar. Hacer los ajustes necesarios (ver *Aptitud del sistema* en 100. *Cromatografía*).

Solución estándar - Transferir una cantidad exactamente pesada de Fluconazol SR-FA, Impureza A de Fluconazol SR-FA, Impureza B de Fluconazol SR-FA e Impureza C de Fluconazol SR-FA a un matraz aforado apropiado, completar a volumen con *Fase móvil* y mezclar para obtener una solución de aproximadamente 10 µg de cada *Sustancia de referencia* por ml.

Solución muestra - Pesar exactamente alrededor de 30 mg de Fluconazol, transferir a un matraz aforado de 10 ml, agregar 2 ml de acetonitrilo, completar a volumen con agua y mezclar.

Aptitud del sistema (ver 100. *Cromatografía*) - Cromatografiar la *Solución estándar* y registrar las respuestas de los picos según se indica en *Procedimiento*: la resolución *R* entre los picos de impurezas B y C no debe ser menor de 1,5; la desviación estándar relativa para inyecciones repetidas no debe ser mayor de 5,0 %.

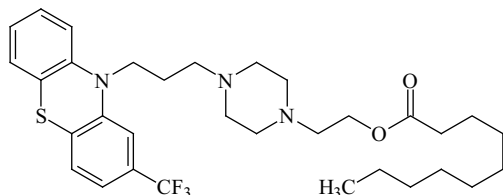
Procedimiento - Inyectar por separado en el cromatógrafo volúmenes iguales (aproximadamente 20 µl) de la *Solución estándar* y la *Solución muestra*, registrar los cromatogramas y medir las respuestas de los picos principales. Los tiempos de retención deben ser aproximadamente 4,9 minutos para la impureza A de fluconazol, 8,0 minutos para la impureza B de fluconazol, 8,5 minutos para la impureza C de fluconazol y 9,9 minutos para el fluconazol. Calcular el porcentaje de las impurezas A, B y C de fluconazol y de cualquier otra impureza en la porción de Fluconazol en ensayo, relacionando las respuestas de los picos de impureza A, impureza B, impureza C o cualquier otra impureza, según corresponda, obtenidas a partir de la *Solución muestra* y el promedio de las respuestas de los picos correspondientes a la impureza A, impureza B, impureza C o de fluconazol, según corresponda, obtenido a partir de inyecciones repetidas de la *Solución estándar*: no debe contener más de 1,0 % de ninguna impureza individual con un tiempo de

retención relativo de aproximadamente 0,6; no debe contener más de 0,2 % de las impurezas A o C de fluconazol; no debe contener más de 0,1 % de la impureza B de fuconazol; no debe contener más de 0,1 % de cualquier otra impureza individual; no debe contener más de 0,3 % de impurezas totales desconocidas; y no debe contener más de 1,5 % de impurezas totales.

VALORACIÓN

Pesar exactamente alrededor de 125 mg de Fluconazol y disolver en 60 ml de ácido acético glacial. Titular con ácido perclórico 0,1 N (SV), determinando el punto final potenciométricamente. Realizar una determinación con un blanco y hacer las correcciones necesarias (ver 780. *Volumetría*). Cada ml de ácido perclórico 0,1 N equivale a 15,32 mg de $C_{13}H_{12}F_2N_6O$.

FLUFENAZINA, DECANOATO DE



$C_{32}H_{44}F_3N_3O_2S$ PM: 591,8 5002-47-1

Definición - Decanoato de Flufenazina es Decanoato de 4-[3-[2-(trifluorometil)-10-*H*-fenotiazin-10-il]propil]-1-piperazinoetanol. Debe contener no menos de 98,5 por ciento y no más de 101,5 por ciento de $C_{32}H_{44}F_3N_3O_2S$, calculado sobre la sustancia seca y debe cumplir con las siguientes especificaciones.

Caracteres generales - Líquido viscoso amarillo pálido o sólido amarillo. Muy soluble en cloruro de metileno, etanol y éter; fácilmente soluble en metanol; prácticamente insoluble en agua.

Sustancia de referencia - Decanoato de Flufenazina SR-FA.

CONSERVACIÓN

En envases inactivos.

ENSAYOS

Identificación

A - Absorción infrarroja <460>. Examinar el Decanoato de Flufenazina en forma de discos preparados depositando 50 μ l de una solución de cloruro de metileno de aproximadamente 2,5 % en un disco de bromuro de potasio. [NOTA: secar los discos a 60 °C durante 1 hora antes de su uso].

B - Absorción ultravioleta <470>. Disolver 50 mg de Decanoato de Flufenazina en metanol y diluir a 100 ml con el mismo solvente. Diluir 1 ml de esta solución a 50 ml con metanol. Examinar entre 230 y 350 nm. La solución debe presentar máximos de absorción a 260 y 310 nm.

Sustancias relacionadas

[NOTA: preparar las soluciones inmediatamente antes de su uso y protegidas de la luz].

Fase estacionaria - Emplear una placa para cromatografía en capa delgada (ver 100. *Cromatografía*) recubierta con gel de sílice con indicador de fluorescencia, de 0,25 mm de espesor.

Fase móvil - Acetona, ciclohexano y amoníaco concentrado (80:30:5).

Solución muestra - Disolver 200 mg de Decanoato de Flufenazina en metanol y diluir a 10 ml con el mismo solvente.

Solución estándar A - Diluir 1 ml de la *Solución muestra* a 100 ml con metanol.

Solución estándar B - Diluir 5 ml de la *Solución estándar A* a 10 ml con metanol.

Revelador - Solución de ácido sulfúrico al 50 % v/v.

Procedimiento - Aplicar por separado sobre la placa 10 μ l de la *Solución muestra* y 10 μ l de las *Soluciones estándar A* y *B*. Dejar secar las aplicaciones y desarrollar los cromatogramas hasta que el frente del solvente haya recorrido aproximadamente tres cuartas partes de la longitud de la placa. Retirar la placa de la cámara, marcar el frente del solvente y dejar secar al aire. Examinar la placa bajo luz ultravioleta a 254 nm. Pulverizar sobre la placa con *Revelador* y calentar a 100 °C durante 15 minutos. Por ambos métodos de visualización: a excepción de la mancha principal, ninguna mancha en el cromatograma obtenido a partir de la *Solución muestra* debe ser mayor en intensidad a la mancha obtenida con la *Solución estándar A* (1,0 %) y como máximo una de las manchas debe ser más intensa que la mancha obtenida con la *Solución estándar B* (0,5 %).

Límite de metales pesados <590>

Método VI. Emplear 2 ml de *Solución estándar de plomo* (10 ppm). No más de 0,002 %.

Pérdida por secado <680>

Secar a 60 °C durante 3 horas, a una presión no mayor de 5 mm Hg: no debe perder más de 1,0 % de su peso.

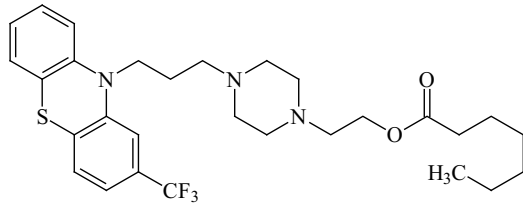
Determinación del residuo de ignición <270>

No más de 0,1 %.

VALORACIÓN

Pesar exactamente alrededor de 250 mg de Decanoato de Flufenazina y disolver en 30 ml de ácido acético glacial. Emplear como indicador 0,05 ml de cristal violeta (SR) y titular con ácido perclórico 0,1 N hasta que el color cambie de violeta a verde. Realizar una determinación con un blanco (ver 780. *Volumetría*). Cada ml de ácido perclórico 0,1 N equivale a 29,59 mg de $C_{32}H_{44}F_3N_3O_2S$.

FLUFENAZINA, ENANTATO DE



$C_{29}H_{38}F_3N_3O_2S$ PM: 549,7 2746-81-8

Definición - Enantato de flufenazina es el Enantato de 4-[3-[2-(trifluorometil)-10-*H*-fenotiazin-10-il]propil]1-piperazinetilo. Debe contener no menos de 98,5 por ciento y no más de 101,5 por ciento de $C_{29}H_{38}F_3N_3O_2S$, calculado sobre la sustancia seca y debe cumplir con las siguientes especificaciones.

Caracteres generales - Líquido viscoso amarillo pálido o sólido amarillo. Muy soluble en cloruro de metileno, etanol y éter; fácilmente soluble en metanol; prácticamente insoluble en agua.

Sustancia de referencia - Enantato de Flufenazina SR-FA.

CONSERVACIÓN

En envases inactivos bien cerrados.

ENSAYOS

Identificación

Absorción infrarroja <460>. Examinar el Enantato de Flufenazina en forma de discos preparados depositando 50 μ l de una solución de cloruro de metileno de aproximadamente 2,5 % en un disco de bromuro de potasio. [NOTA: secar los discos a 60 °C durante 1 hora antes de su uso].

Sustancias relacionadas

[NOTA: preparar las soluciones inmediatamente antes de su uso y protegerlas de la luz].

Fase estacionaria, Fase móvil y Revelador - Proceder según se indica en *Sustancias relacionadas* en *Decanoato de Flufenazina*.

Solución muestra - Disolver 200 mg de Enantato de Flufenazina en metanol y diluir a 10 ml con el mismo solvente.

Solución estándar A - Diluir 1 ml de la *Solución muestra* a 100 ml con metanol.

Solución estándar B - Diluir 5 ml de la *Solución estándar A* a 10 ml con metanol.

Procedimiento - Proceder según se indica en *Sustancias relacionadas* en *Decanoato de Flufenazina*. Por ambos métodos de visualización, a excepción de la mancha principal en el cromatograma obtenido a partir de la *Solución muestra*, ninguna

mancha debe ser más intensa que la obtenida con la *Solución estándar A* (1,0 %) y como máximo una de las manchas puede ser más intensa que la obtenida con la *Solución estándar B* (0,5 %).

Límite de metales pesados <590>

Método VI. Emplear 2 ml de *Solución estándar de plomo* (10 ppm) para preparar la *Solución estándar*. No más de 0,002 %.

Pérdida por secado <680>

Secar a 60 °C durante 3 horas, a una presión no mayor de 5 mm Hg: no debe perder más de 1,0 % de su peso.

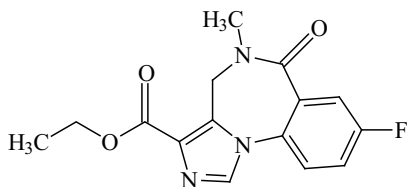
Determinación del residuo de ignición <270>

No más de 0,1 %.

VALORACIÓN

Pesar exactamente alrededor de 250 mg de Enantato de Flufenazina y disolver en 30 ml de ácido acético glacial. Titular con ácido perclórico 0,1 N (SV) empleando 0,05 ml de cristal violeta (SR) como indicador, hasta que el color vire de violeta a verde. Realizar una determinación con un blanco y hacer las correcciones necesarias (ver 780. *Volumetría*). Cada ml de ácido perclórico 0,1 N equivale a 27,49 mg de $C_{29}H_{38}F_3N_3O_2S$.

FLUMAZENILO



$C_{15}H_{14}FN_3O_3$ PM: 303,3 78755-81-4

Definición - Flumazenilo es Ácido 8-fluoro-5,6-dihidro-5-metil-6-oxo-4H-imidazo[1,5-a][1,4]benzodiazepina-3-carboxílico. Debe contener no menos de 99,0 por ciento y no más de 101,0 por ciento de $C_{15}H_{14}FN_3O_3$, calculado sobre la sustancia seca y debe cumplir con las siguientes especificaciones.

Caracteres generales - Polvo cristalino blanco o casi blanco. Fácilmente soluble en cloruro de metileno; moderadamente soluble en metanol; muy poco soluble en agua.

Sustancia de referencia - Impureza B de Flumazenilo SR-FA: 8-hidroxi-5-metil-6-oxo-5,6-dihidro-4H-imidazo[1,5-a][1,4]benzodiazepina-3-carboxilato de etilo.

CONSERVACIÓN

En envases bien cerrados.

ENSAYOS

Identificación

A - Absorción infrarroja <460>. Proceder según se indica en *Identificación por medio de espectros de referencia*.

B - El punto de fusión debe estar comprendido entre 198 y 202 °C (ver 260. *Determinación del punto de fusión*).

Determinación del residuo de ignición <270>

No más de 0,1 %; en un crisol de platino.

Límite de impureza C: Dietoxi-N,N-dimetilmetanamina

Disolver 100 mg de Flumazenilo en 0,5 ml de cloruro de metileno y diluir a 10 ml con alcohol butílico. A 5,0 ml de esta solución agregar 2,0 ml de una solución de ninhidrina al 0,2 % en una mezcla de alcohol butílico y ácido acético al 12 % p/v (95:5). Calentar en un baño de agua a 95 °C durante 15 minutos: el color azul-violeta producido en esta solución no debe ser más intenso que el de un control tratado del mismo modo, empleando 5,0 ml de una solución de dietilacetil de dimetilformamida al 0,01 % en alcohol butílico (1 %).

Sustancias relacionadas

Sistema cromatográfico - Emplear un equipo para cromatografía de líquidos con un detector ultravioleta ajustado a 230 nm y una columna de 25 cm × 4,6 mm con fase estacionaria constituida por octadecilsilano totalmente encapado, químicamente unido a partículas porosas de sílice de 5 μm de diámetro. El caudal debe ser aproximadamente 1,0 ml por minuto.

Fase móvil - Transferir 800 ml de agua a un matraz aforado de 1 litro, ajustar a pH 2,0 con ácido fosfórico, agregar 130 ml de metanol y 70 ml de tetrahidrofurano. Filtrar y desgasificar. Hacer los ajustes necesarios (ver *Aptitud del sistema* en 100. *Cromatografía*).

Solución muestra - Disolver 50 mg de Flumazenilo en 5,0 ml de metanol y diluir a 25 ml con *Fase móvil*.

Solución estándar A - Disolver 2 mg de Impureza B de Flumazenilo SR-FA y 2 mg de Flumazenilo en *Fase móvil* y diluir a 25 ml con *Fase móvil*. Diluir 2,0 ml de esta solución a 25 ml con *Fase móvil*.

Solución estándar B - Diluir 10,0 ml de *Solución muestra* a 100 ml con *Fase móvil*. Diluir 1,0 ml de esta solución a 100 ml con *Fase móvil*.

Aptitud del sistema (ver 100. *Cromatografía*) - Cromatografiar la *Solución estándar A* y registrar la respuesta de los picos según se indica en *Procedimiento*: la resolución *R* entre los picos de impureza B de flumazenilo y flumazenilo no debe ser menor de 3,0.

Procedimiento - Inyectar por separado en el cromatógrafo volúmenes iguales (aproximadamente 20 μl) de la *Solución estándar B* y la *Solución muestra*, registrar los cromatogramas durante tres veces el tiempo de retención de flumazenilo y medir las respuestas de todos los picos: el tiempo de retención de flumazenilo debe ser aproximadamente 14 minutos; los tiempos de retención relativos al flumazenilo deben ser aproximadamente 0,4 para ácido 8-fluoro-5-metil-6-oxo-5,6-dihidro-4H-imidazo[1,5-a][1,4]benzodiazepina-3-carboxílico (impureza A); 0,5 para 7-fluoro-4-metil-3,4-dihidro-1H-1,4-benzodiazepina-2,5-diona (impureza D); 0,6 para 5-metil-6-oxo-5,6-dihidro-4H-imidazo[1,5-a][1,4]benzodiazepina-3-carboxilato de etilo (impureza E); 0,7 para impureza B y 2,4 para 8-cloro-5-metil-6-oxo-5,6-dihidro-4H-imidazo[1,5-a][1,4]benzodiazepina-3-carboxilato de etilo. El pico correspondiente a impureza B en el cromatograma obtenido a partir de la *Solución muestra* no debe ser mayor a dos veces la respuesta del pico principal obtenido con la *Solución estándar B* (0,2 %); a excepción del pico principal y del pico correspondiente a impureza B en el cromatograma

obtenido a partir de la *Solución muestra*, ninguna impureza individual debe ser mayor al pico principal obtenido con la *Solución estándar B* (0,1 %); la suma de las respuestas de todos los picos, a excepción del pico principal, no debe ser mayor a 2 veces la respuesta del pico principal obtenido con la *Solución estándar B* (0,2 %). Ignorar cualquier pico con una respuesta menor a 0,5 veces la respuesta del pico principal obtenido con la *Solución estándar B* (0,05 %).

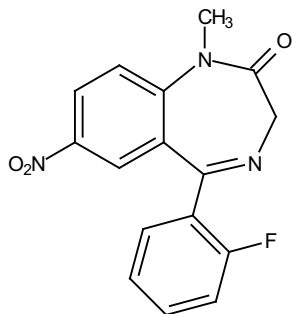
Pérdida por secado <680>

Secar entre 100 y 105 °C: no debe perder más de 0,5 % de su peso.

VALORACIÓN

Pesar exactamente alrededor de 250 mg de Flumazenilo, disolver en 50 ml de una mezcla de ácido acético glacial y anhídrido acético (3:2) y titular con ácido perclórico 0,1 N (SV), determinando el punto final potenciométricamente. Realizar una determinación con un blanco y hacer las correcciones necesarias (ver 780. *Volumetría*). Cada ml de ácido perclórico 0,1 N equivale a 30,33 mg de $C_{15}H_{14}FN_3O_3$.

FLUNITRAZEPAM



$C_{16}H_{12}FN_3O_3$ PM: 313,3 1622-62-4

Definición - Flunitrazepam es 5-(2-Fluorofenil)-1,3-dihidro-1-metil-7-nitro-2H-1,4-benzodiazepin-2-ona. Debe contener no menos de 98,5 por ciento y no más de 101,5 por ciento de $C_{16}H_{12}FN_3O_3$, calculado sobre la sustancia seca y debe cumplir con las siguientes especificaciones.

Caracteres generales - Polvo cristalino blanco o amarillento. Soluble en acetona; poco soluble en alcohol y éter; prácticamente insoluble en agua.

Sustancia de referencia - Flunitrazepam SR-FA.

CONSERVACIÓN

En envases inactínicos de cierre perfecto.

ENSAYOS

Identificación

A - Absorción infrarroja <460>. *En fase sólida.*

B - Examinar los cromatogramas obtenidos en *Sustancias relacionadas* con luz ultravioleta a 254 nm. La mancha principal en el cromatograma obtenido a partir de la *Solución muestra B* se debe corresponder en valor de R_f y tamaño a la mancha principal obtenida con la *Solución estándar B*.

Sustancias relacionadas

[NOTA: realizar el ensayo protegido de la luz.]

Fase estacionaria - Emplear una placa para cromatografía en capa delgada (ver 100. *Cromatografía*) recubierta con gel de sílice para cromatografía con indicador de fluorescencia de 0,25 mm de espesor.

Fase móvil - Nitrometano y acetato de etilo (85:15)

Solución muestra A - Disolver 200 mg de Flunitrazepam en acetona y diluir a 5 ml con el mismo solvente. Preparar esta solución en el momento de su uso.

Solución muestra B - Diluir 1 ml de la *Solución muestra A* a 50 ml con acetona.

Solución estándar A - Diluir 1 ml de la *Solución muestra A* a 20 ml con acetona. Diluir 3 ml de esta solución a 50 ml con el mismo solvente.

Solución estándar B - Disolver 8 mg de Flunitrazepam SR-FA en acetona y diluir a 10 ml con el mismo solvente.

Solución estándar C - Disolver 8 mg de Flunitrazepam SR-FA y 8 mg de *Nitrazepam* en acetona y diluir a 10 ml con el mismo solvente.

Procedimiento - Aplicar por separado sobre la placa 5 μ l de la *Solución muestra A*, 5 μ l de la *Solución muestra B*, 5 μ l de la *Solución estándar A*, 5 μ l de la *Solución estándar B* y 5 μ l de la *Solución estándar C*. Dejar secar las aplicaciones y desarrollar los cromatogramas hasta que el frente del solvente haya recorrido aproximadamente tres cuartas partes de la longitud de la placa. Retirar la placa de la cámara, marcar el frente del solvente, dejar secar al aire y examinar con luz ultravioleta a 254 nm: a excepción de la mancha principal en el cromatograma obtenido a partir de la *Solución muestra A*, ninguna mancha debe ser más intensa que la obtenida con la *Solución estándar A* (0,3 %). El ensayo sólo es válido si el cromatograma obtenido con la *Solución estándar C* presenta dos manchas claramente separadas.

Determinación del punto de fusión <260>

Método I. Entre 168 y 172 °C.

Pérdida por secado <680>

Secar entre 100 y 105 °C: no debe perder más de 0,5 % de su peso.

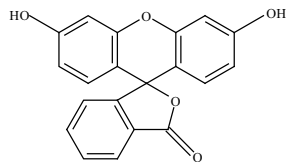
Determinación del residuo de ignición <270>

No más de 0,1 %.

VALORACIÓN

Pesar exactamente alrededor de 250 mg de Flunitrazepam, disolver en 20 ml de ácido acético glacial y agregar 50 ml de anhídrido acético. Titular con ácido perclórico 0,1 N (SV) determinando el punto final potenciométricamente. Realizar una determinación con un blanco y hacer las correcciones necesarias (ver 780. *Volumetría*). Cada ml de ácido perclórico 0,1 N equivale a 31,33 mg de $C_{16}H_{12}FN_3O_3$.

FLUORESCÉINA



$C_{20}H_{12}O_5$ PM: 332,3 2321-07-5

Definición - Fluoresceína es 3',6'-Dihidroxispiro[isobenzofuran-1(3H),9'-[9H]xanten]-3-ona. Debe contener no menos de 97,0 por ciento y no más de 102,0 por ciento de $C_{20}H_{12}O_5$, calculado sobre la sustancia anhidra y debe cumplir con las siguientes especificaciones.

Caracteres generales - Polvo rojo amarillento a rojo. Soluble en hidróxidos alcalinos diluidos; insoluble en agua.

Sustancias de referencia - Diacetilfluoresceína SR-FA. Fluoresceína SR-FA.

CONSERVACIÓN

En envases de cierre perfecto.

ENSAYOS

Identificación

Absorción infrarroja <460>. *En fase sólida.*

Secar previamente sobre gel de sílice durante 16 horas.

Determinación de agua <120>

Titulación volumétrica directa. No más de 1,0 %.

Determinación de cinc

Suspender 100 mg de Fluoresceína en 10 ml de una solución saturada de cloruro de sodio, agregar 2 ml de ácido clorhídrico 3 N, mezclar, filtrar y agregar 1 ml de ferricianuro de potasio (SR) al filtrado: no se debe producir turbidez.

Acriflavina

Suspender 10 mg de Fluoresceína en 5 ml de agua, mezclar y filtrar. Agregar al filtrado unas pocas gotas de una solución de salicilato de sodio 1 en 10: no se debe formar precipitado.

VALORACIÓN

Diluyente - Solución reguladora alcalina de borato pH 9,0 (ver *Soluciones reguladoras* en *Reactivos y Soluciones*).

Preparación estándar - Pesar exactamente alrededor de 110 mg de Diacetilfluoresceína SR-FA, transferir a un matraz aforado de 100 ml, disolver con 10 ml de alcohol, agregar 2 ml de hidróxido de

sodio 2,5 N y calentar en un baño de vapor hasta ebullición durante 20 minutos agitando con frecuencia. Enfriar, completar a volumen con agua y mezclar. Diluir cuantitativamente y en etapas con agua para obtener una solución de aproximadamente 1,1 µg de diacetilfluoresceína por ml. Transferir 3,0 ml de esta solución a un matraz aforado de 100 ml, agregar 20 ml de *Diluyente*, completar a volumen con agua y mezclar.

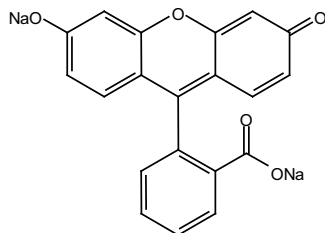
Preparación muestra - Pesar exactamente alrededor de 90 mg de Fluoresceína, transferir a un matraz aforado de 100 ml y disolver con 10 ml de alcohol. Agregar 2 ml de hidróxido de sodio 2,5 N y calentar en un baño de vapor hasta ebullición durante 20 minutos agitando con frecuencia. Enfriar, completar a volumen con agua y mezclar. Diluir cuantitativamente y en etapas con agua para obtener una solución de aproximadamente 0,9 µg por ml. Transferir 3,0 ml de esta solución a un matraz aforado de 100 ml, agregar 20 ml de *Diluyente*, completar a volumen con agua y mezclar.

Procedimiento - Determinar las intensidades de fluorescencia, con un fluorómetro, de la *Preparación estándar* y la *Preparación muestra*, a la longitud de onda de excitación y de emisión, 485 y 515 nm, respectivamente. Calcular la cantidad en mg de $C_{20}H_{12}O_5$ en la porción de Fluoresceína en ensayo, por la fórmula siguiente:

$$(332,3/416,4)(3.333C)(I_M/I_E)$$

en la cual 332,3 y 416,4 son los pesos moleculares de Fluoresceína y Diacetilfluoresceína respectivamente, *C* es la concentración en µg por ml de Diacetilfluoresceína SR-FA en la *Preparación estándar*, y I_M e I_E son los valores de fluorescencia obtenidos a partir de la *Preparación muestra* y la *Preparación estándar*, respectivamente.

FLUORESCEÍNA SÓDICA



$C_{20}H_{10}Na_2O_5$ PM: 376,3 518-47-8

Definición - Fluoresceína Sódica es 2-(3-Oxo-6-óxido-3H-xanten-9-il) benzoato disódico. Debe contener no menos de 95,0 por ciento y no más de 103,0 por ciento de $C_{20}H_{10}Na_2O_5$, calculado sobre la sustancia anhidra y debe cumplir con las siguientes especificaciones.

Caracteres generales - Polvo rojo anaranjado. Higroscópico e inodoro. Fácilmente soluble en agua; moderadamente soluble en alcohol.

CONSERVACIÓN

En envases inactínicos de cierre perfecto.

ENSAYOS

Identificación

A - Una solución de Fluoresceína Sódica debe presentar una intensa fluorescencia aunque esté muy diluida. La fluorescencia debe desaparecer cuando la solución se acidifica y reaparecer cuando la solución se alcaliniza nuevamente.

B - El residuo remanente una vez sometido a ignición debe responder a los ensayos para *Sodio* <410>.

C - Transferir 1 gota de una solución de Fluoresceína Sódica 1 en 2.000 sobre un trozo de papel de filtro: se debe producir una mancha amarilla y cuando ésta se expone, estando húmeda a vapores de bromo durante 1 minuto y luego al vapores de amoníaco, debe adquirir una coloración rosa profundo.

Determinación de agua <120>

Titulación volumétrica directa. No más de 17,0 %.

Cinc

Disolver 100 mg de Fluoresceína Sódica en 10 ml de una solución saturada de cloruro de sodio, agregar 2 ml de ácido clorhídrico 3 N, agitar, filtrar y agregar al filtrado 1 ml de ferrocianuro de potasio (SR): no se debe producir turbidez.

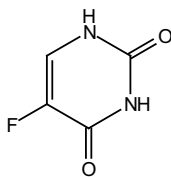
Acriflavina

Disolver 10 mg de Fluoresceína Sódica en 5 ml de agua y agregar unas gotas de solución de salicilato de sodio 1 en 10: no se debe formar precipitado.

VALORACIÓN

Pesar exactamente alrededor de 50 mg de Fluoresceína Sódica, transferir a un matraz aforado de 500 ml y completar a volumen con agua. Transferir 5 ml de esta solución a un matraz aforado de 200 ml y completar a volumen con una solución reguladora de fosfato pH 8 (ver *Soluciones reguladoras* en *Reactivos y Soluciones*). Medir la absorbancia de la solución en el máximo a 492 nm (ver 470. *Espectrofotometría de absorción ultravioleta y visible*). Calcular el contenido de $C_{20}H_{10}Na_2O_5$ empleando como coeficiente de extinción específica $E(1\%, 1\text{ cm})$ un valor de 2.050.

FLUOROURACILO



$C_4H_3FN_2O_2$ PM: 130,1 51-21-8

Definición - Fluorouracilo es 5-Fluoro-2,4(1*H*,3*H*)-pirimidinodiona. Debe contener no menos de 98,0 por ciento y no más de 102,0 por ciento de $C_4H_3FN_2O_2$, calculado sobre la sustancia seca y debe cumplir con las siguientes especificaciones.

Caracteres generales - Polvo cristalino blanco o casi blanco, prácticamente inodoro. Se descompone aproximadamente a 282 °C. Moderadamente soluble en agua; poco soluble en alcohol; prácticamente insoluble en cloroformo y éter.

Sustancia de referencia - Fluorouracilo SR-FA.

CONSERVACIÓN

En envases inactínicos de cierre perfecto.

Precaución - Tomar precauciones para evitar la inhalación y el contacto con la piel.

ENSAYOS

Identificación

A - Absorción infrarroja <460>. *En suspensión*.

B - Absorción ultravioleta <470>

Solvente: solución reguladora de acetato de pH 4,7 que contiene 8,4 g de acetato de sodio y 3,35 ml de ácido acético glacial mezclado con agua para obtener 1 litro.

Concentración: 10 µg por ml.

Las absorptividades a 266 nm, calculadas sobre la sustancia seca, no deben diferir en más de 3,0 %.

C - A 5 ml de una solución de Fluorouracilo 1 en 100, agregar 1 ml de agua de bromo (SR): debe desaparecer el color del bromo.

Determinación del residuo de ignición <270>

No más de 0,1 %.

Contenido de flúor

[NOTA: se recomienda el uso de material plástico para contener las soluciones durante todo el ensayo.]

Solución de alcohol isopropílico - Diluir 295 ml de alcohol isopropílico con agua a 500 ml.

Solución reguladora - Transferir 55 g de cloruro de sodio a un matraz aforado de 1 litro, agregar 500 mg de citrato de sodio, 255 g de acetato de sodio y 300 ml de agua. Agitar, disolver y agregar 115 ml de ácido acético glacial. Enfriar a temperatura ambiente, agregar 300 ml de alcohol isopropílico, completar a volumen con agua y mezclar. El pH de la solución resultante debe estar comprendido entre 5,0 y 5,5.

Solución madre de la muestra - Transferir 200 mg de Fluorouracilo exactamente pesados a un matraz aforado de 250 ml, agregar aproximadamente 150 ml de 1,2-dimetoxietano, agitar mecánicamente hasta disolver, completar a volumen con el mismo solvente y mezclar.

Solución muestra - Transferir 15 ml de la *Solución madre de la muestra* a un matraz de 500 ml de fondo plano y provisto de una junta de vidrio esmerilado, agregar 15 ml de solución de bifenilo sódico a través de un embudo de vástago largo para evitar salpicaduras, agitar el matraz suavemente por rotación y cubrir con un vidrio de reloj. Dejar reposar a temperatura ambiente durante 20 minutos, agregar cuidadosamente 50,0 ml de alcohol isopropílico mientras se agita el matraz por rotación. Agregar 10,0 ml de peróxido de hidrógeno al 30 % y 4,0 ml de hidróxido de sodio 1 N y conectar el matraz a un refrigerante, previamente enjuagado con agua y alcohol isopropílico y secado. Colocar el matraz sobre una placa calefactora, aproximadamente a 245 °C, y calentar a reflujo durante 1 hora. Enfriar a temperatura ambiente, enjuagar el refrigerante con 15 ml de *Solución de alcohol isopropílico*, transferir el contenido a un matraz aforado de 250 ml empleando *Solución de alcohol isopropílico* para enjuagar, completar a volumen con el mismo solvente y mezclar. Transferir 15 ml de esta solución a un matraz aforado de 100 ml y completar a volumen con *Solución reguladora*.

Blanco del reactivo - Transferir 15 ml de 1,2-dimetoxietano a un matraz de 500 ml de fondo plano y provisto de una junta de vidrio esmerilado y proceder según se indica en *Solución muestra*, comenzando donde dice: “agregar 15 ml de solución de bifenilo sódico...”.

Solución madre del estándar - Transferir 2,211 g de fluoruro de sodio, exactamente pesados y previamente, secados a 150 °C durante 4 horas, a un matraz aforado de 1 litro y disolver en aproximadamente 200 ml de agua. Agregar 1 ml de solución de hidróxido de sodio 1 en 25, completar a volumen con agua y mezclar. Cada ml de esta solución equivale a 1 mg de fluoruro.

Electrodo de referencia de calomel modificado - Mezclar 70 ml de una solución saturada de cloruro de potasio, recientemente preparada, con 30 ml de

alcohol isopropílico, llenar el electrodo con el líquido sobrenadante transparente y dejar el electrodo sumergido en el resto de la solución durante por lo menos 2 horas antes de usar. Mantener el electrodo sumergido en la solución de alcohol isopropílico-cloruro de potasio cuando no se emplee.

Curva estándar - Diluir 10,0 ml de *Solución madre del estándar* con agua a 100 ml. Transferir 0,8; 1,0; 1,2 y 1,6 ml de la solución anterior a sendos matraces aforados de 100 ml, respectivamente. Agregar a cada matraz 15 ml de *Blanco del reactivo*, completar a volumen con *Solución reguladora* y mezclar. Construir la curva estándar, empleando estas diluciones con concentraciones de 0,8; 1,0; 1,2 y 1,6 µg por ml, respectivamente. Determinar los potenciales de cada solución según se indica en *Procedimiento*. Graficar la concentración de flúor, en mg por 100 ml, en función del potencial para cada solución en papel semilogarítmico y calcular la ecuación de la recta que mejor ajuste.

Procedimiento - [NOTA: para realizar las mediciones, sumergir los electrodos en la solución, contenida en un vaso de precipitado de 150 ml y agitar durante 2 minutos antes de la lectura.] Medir el potencial de la *Solución muestra*, en mV, con un medidor de pH que tenga una reproducibilidad mínima de ± 0,2 mV, empleando un electrodo específico para ion fluoruro y el *Electrodo de referencia de calomel modificado*. Determinar la cantidad de flúor en mg por 100 ml de la *Solución muestra* a partir de la ecuación obtenida en *Curva estándar*. Multiplicar la cantidad por 138,9 para expresar el resultado como porcentaje. No debe contener menos de 13,9 % y no más de 15,0 % de flúor, calculado sobre la sustancia seca.

Límite de metales pesados <590>

Método II. No más de 0,002 %.

Pérdida por secado <680>

Secar al vacío sobre pentóxido de fósforo a 80 °C durante 4 horas: no debe perder más de 0,5 % de su peso.

VALORACIÓN

Sistema cromatográfico - Emplear un equipo para cromatografía de líquidos con un detector ultravioleta ajustado a 254 nm y una columna de 30 cm × 4 mm con fase estacionaria constituida por octadecilsilano químicamente unido a partículas porosas de sílice de 3 a 10 µm de diámetro. El caudal debe ser aproximadamente 1,0 ml por minuto.

Fase móvil - Agua. Filtrar y desgasificar.

Preparación estándar - Disolver una cantidad exactamente pesada de Fluorouracilo SR-FA en agua y diluir cuantitativamente y en etapas, si fuera

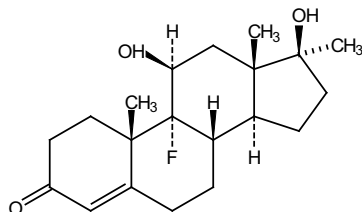
necesario, con agua para obtener una solución de aproximadamente 10 µg por ml.

Preparación muestra - Pesar exactamente alrededor de 20 mg de Fluorouracilo, transferir a un matraz aforado de 200 ml, disolver y completar a volumen con agua y mezclar. Diluir cuantitativamente un volumen exactamente medido de esta solución con agua para obtener una solución de aproximadamente 10 µg por ml.

Aptitud del sistema (ver 100. *Cromatografía*) - Cromatografiar la *Preparación estándar* y registrar las respuestas de los picos según se indica en *Procedimiento*: la eficiencia de la columna no debe ser menor de 2.500 platos teóricos y la desviación estándar relativa para inyecciones repetidas no debe ser mayor de 2,0 %.

Procedimiento - Inyectar por separado en el cromatógrafo volúmenes iguales (aproximadamente de 10 µl) de la *Preparación estándar* y la *Preparación muestra*, registrar los cromatogramas y medir las respuestas de los picos principales. Calcular la cantidad de C₄H₃FN₂O₂ en la porción de Fluorouracilo en ensayo.

FLUOXIMESTERONA



$C_{20}H_{29}FO_3$ PM: 336,5 76-43-7

Definición - Fluoximesterona es (11 β ,17 β)-9-Fluoro-11,17-dihidroxi-17-metilandrosta-4-en-3-ona. Debe contener no menos de 97,0 por ciento y no más de 102,0 por ciento de $C_{20}H_{29}FO_3$, calculado sobre la sustancia seca y debe cumplir con las siguientes especificaciones.

Caracteres generales - Polvo cristalino blanco o casi blanco. Funde a aproximadamente 240 °C, con descomposición. Moderadamente soluble en alcohol; poco soluble en cloroformo; prácticamente insoluble en agua.

Sustancia de referencia - Fluoximesterona SR-FA.

CONSERVACIÓN

En envases inactivos bien cerrados.

ENSAYOS

Identificación

A - Absorción infrarroja <460>. En *fase sólida*. [NOTA: en caso de aparecer diferencias, disolver porciones de la muestra y la *Sustancia de referencia* en alcohol absoluto, evaporar hasta sequedad y repetir el ensayo sobre los residuos.]

B - Absorción ultravioleta <470>

Solvente: alcohol.

Concentración: 10 μ g por ml.

Las absorbancias a 242 nm no deben diferir en más de 2,5 %.

Determinación de la rotación óptica <170>

Rotación específica: Entre + 104° y + 112°.

Solución muestra: 10 mg por ml, en alcohol.

Pureza cromatográfica

Sistema cromatográfico - Emplear un equipo para cromatografía de líquidos con un detector ultravioleta ajustado a 254 nm y una columna de 25 cm \times 4,6 mm con fase estacionaria constituida por octadecilsilano químicamente unido a partículas porosas de sílice de 3 a 10 μ m de diámetro. Mantener la columna a aproximadamente 40 °C. El caudal debe ser aproximadamente 1,0 ml por minuto.

Solución A - Metanol y agua (55:45). Filtrar y desgasificar.

Solución B - Metanol. Filtrar y desgasificar.

Fase móvil - Emplear mezclas variables de *Solución A* y *Solución B*. Programar el cromatógrafo del siguiente modo:

Tiempo (min)	Solución A (%)	Solución B (%)	Etapas
0-20	100→60	0→40	Gradiente lineal
20-40	60→0	40→100	Gradiente lineal
40-45	0	100	Isocrático
45-45,1	0→100	100→0	Gradiente lineal
45,1-60	100	0	Isocrático

Solución blanco - Emplear la *Solución B*.

Solución muestra - Preparar una solución de Fluoximesterona en *Solución B* de aproximadamente de 0,5 mg por ml.

Solución de aptitud del sistema - Diluir cuantitativamente un volumen de *Solución muestra* con metanol para obtener una solución de aproximadamente 5 μ g por ml.

Aptitud del sistema (ver 100. *Cromatografía*) - Cromatografiar la *Solución muestra* y registrar las respuestas de los picos según se indica en *Procedimiento*: la eficiencia de la columna determinada a partir del pico de fluoximesterona no debe ser menor de 15.000 platos teóricos. Cromatografiar la *Solución de aptitud del sistema* y registrar las respuestas de los picos según se indica en *Procedimiento*: la relación señal-ruido para el pico de fluoximesterona no debe ser menor de 100.

Procedimiento - Inyectar por separado en el cromatógrafo volúmenes iguales (aproximadamente 5 μ l) de la *Solución blanco* y la *Solución muestra*, registrar los cromatogramas y medir las respuestas de los picos que no aparezcan en la *Solución blanco* que tengan una respuesta igual o mayor a 0,1 % del pico de fluoximesterona. Calcular el porcentaje de cada impureza en la porción de Fluoximesterona en ensayo, en relación a la suma de las respuestas de todos los picos. No debe contener más de 1,0 % de cualquier impureza individual y no más de 2,0 % de impurezas totales.

Pérdida por secado <680>

Secar a 105 °C durante 3 horas: no debe perder más de 1,0 % de su peso.

Impurezas orgánicas volátiles <520>

Método III.

Solvente: dimetilsulfóxido.

VALORACIÓN

Sistema cromatográfico - Emplear un equipo para cromatografía de líquidos con un detector ultravioleta ajustado a 254 nm y una columna de 30 cm × 4 mm con fase estacionaria constituida por partículas porosas de sílice de 5 a 10 µm de diámetro.

Fase móvil - Cloruro de *n*-butilo, agua-cloruro de *n*-butilo saturado, tetrahidrofurano, metanol y ácido acético glacial (475:475:70:35:30). Filtrar y desgasificar. Hacer los ajustes necesarios (ver *Aptitud del sistema* en 100. *Cromatografía*).

Solución del estándar interno - Disolver una cantidad de *Metilprednisolona* en una mezcla de cloroformo y metanol (95:5) para obtener una solución de aproximadamente 200 µg por ml.

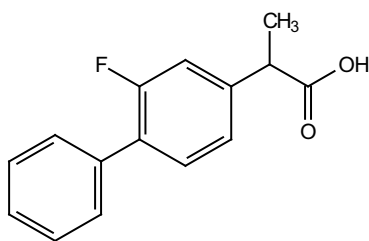
Preparación estándar - Disolver una cantidad exactamente pesada de Fluoximesterona SR-FA en *Solución del estándar interno* para obtener una solución de aproximadamente 0,25 mg por ml.

Preparación muestra - Disolver una cantidad exactamente pesada de Fluoximesterona en *Solución del estándar interno* para obtener una solución de aproximadamente 0,25 mg por ml.

Aptitud del sistema (ver 100. *Cromatografía*) - Cromatografiar la *Preparación estándar* y registrar las respuestas de los picos según se indica en *Procedimiento*: la resolución *R* entre los picos de fluoximesterona y del estándar interno no debe ser menor de 3,0; la desviación estándar relativa de la relación entre los picos del analito y del estándar interno para inyecciones repetidas no debe ser mayor de 2,0 %.

Procedimiento - Inyectar por separado en el cromatógrafo volúmenes iguales de la *Preparación estándar* y la *Preparación muestra*, registrar los cromatogramas y medir las respuestas de los picos principales. Calcular la cantidad de C₂₀H₂₉FO₃ en la porción de Fluoximesterona en ensayo.

FLURBIPROFENO



$C_{15}H_{13}FO_2$ PM: 244,3 5104-49-4

Definición - Flurbiprofeno es Ácido (\pm) 2-fluoro- α -metil[1,1'-bifenil]-4-acético. Debe contener no menos de 99,0 por ciento y no más de 100,5 por ciento de $C_{15}H_{13}FO_2$, calculado sobre la sustancia seca y debe cumplir con las siguientes especificaciones.

Caracteres generales - Polvo cristalino. Fácilmente soluble en acetona, alcohol absoluto, éter y metanol; soluble en acetonitrilo; prácticamente insoluble en agua.

Sustancias de referencia - Flurbiprofeno SR-FA. Impureza A de Flurbiprofeno SR-FA: ácido 2-(4-bifenilil)propiónico.

CONSERVACIÓN

En envases de cierre perfecto.

ENSAYOS

Identificación

A - Absorción infrarroja <460>. *En fase sólida.*

B - Absorción ultravioleta <470>

Solvente: hidróxido de sodio 0,1 N.

Concentración: 10 μ g por ml.

El máximo de absorbancia a 247 nm debe ser aproximadamente 0,8.

C - Calentar 0,5 ml de una solución saturada de trióxido de cromo en ácido sulfúrico dentro de un baño de agua durante 5 minutos: la solución humedece las paredes del tubo fácilmente y no hay residuos grasos. Agregar 2 ó 3 mg de Flurbiprofeno y calentar en un baño de agua durante 5 minutos: la solución no humedece fácilmente las paredes del tubo ni se vierte con facilidad.

Determinación del punto de fusión <260>

Entre 114 y 117 °C.

Pérdida por secado <680>

Secar al vacío a 60 °C hasta peso constante: no debe perder más de 0,5 % de su peso.

Determinación del residuo de ignición <270>

No más de 0,1 %.

Límite de metales pesados <590>

Método II. No más de 0,001 %.

Sustancias relacionadas

Sistema cromatográfico - Emplear un equipo para cromatografía de líquidos con un detector ultravioleta ajustado a 254 nm y una columna de 15 cm \times 3,9 mm con fase estacionaria constituida por octadecilsilano químicamente unido a partículas porosas de sílice de 4 μ m de diámetro. El caudal debe ser aproximadamente 1 ml por minuto.

Fase móvil - Agua, acetonitrilo y ácido acético glacial (12:7:1). Filtrar y desgasificar. Hacer los ajustes necesarios (ver *Aptitud del sistema* en 100. *Cromatografía*).

Diluyente - Agua y acetonitrilo (11:9).

Solución madre del estándar - Disolver una cantidad exactamente pesada de Impureza A de Flurbiprofeno SR-FA en *Diluyente* para obtener una solución de aproximadamente 0,050 mg por ml.

Solución estándar - Diluir 2,0 ml de la *Solución madre del estándar* a 10,0 ml con *Diluyente* y mezclar.

Solución muestra - Preparar una solución de Flurbiprofeno en *Diluyente* para obtener una solución de aproximadamente 2,0 mg por ml.

Solución de resolución - A 2,0 ml de la *Solución madre del estándar* agregar 20,0 mg de Flurbiprofeno, diluir a 10,0 ml con *Diluyente* y mezclar.

Aptitud del sistema (ver 100. *Cromatografía*) - Cromatografiar la *Solución de resolución* y registrar las respuestas de los picos según se indica en *Procedimiento*: la desviación estándar relativa para inyecciones repetidas no debe ser mayor de 1 %.

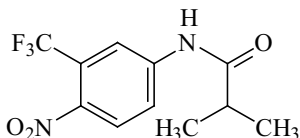
Procedimiento - Inyectar por separado en el cromatógrafo volúmenes iguales (aproximadamente 20 μ l) de la *Solución estándar* y la *Solución muestra*, registrar los cromatogramas y medir las respuestas de los picos principales. Los tiempos de retención relativos deben ser aproximadamente 0,9 para impureza A de flurbiprofeno y 1,0 para flurbiprofeno. Calcular el porcentaje de impureza A de flurbiprofeno en la porción de Flurbiprofeno, en ensayo. No debe contener más de 0,5 % de impureza A de flurbiprofeno. Calcular el porcentaje de cada impureza en la porción de Flurbiprofeno en ensayo, relacionando la respuesta del pico para cada impureza y la suma de las respuestas de todos los picos obtenidos a partir de la *Solución muestra*: no debe contener más de 1,0 % de impurezas totales.

VALORACIÓN

Pesar exactamente alrededor de 0,5 g de Flurbiprofeno, disolver en 100 ml de alcohol, previamente

neutralizado con hidróxido de sodio 0,1 N (SV) frente a la fenolftaleína, agregar fenolftaleína (SR) y titular con hidróxido de sodio 0,1 N (SV) hasta la primera aparición de un color rosado claro que persiste no menos de 30 segundos. Realizar una determinación con un blanco y hacer las correcciones necesarias (ver 780. *Volumetria*). Cada ml de hidróxido de sodio 0,1 N equivale a 24,43 mg de $C_{15}H_{13}FO_2$.

FLUTAMIDA



C₁₁H₁₁F₃N₂O₃ PM:276,2 13311-84-7

Definición - Flutamida es 2-Metil-N-[4-nitro-3-(trifluorometil)fenil]propanamida. Debe contener no menos de 98,0 por ciento y no más de 101,0 por ciento de C₁₁H₁₁F₃N₂O₃, calculado sobre la sustancia seca y debe cumplir con las siguientes especificaciones.

Caracteres generales - Polvo cristalino amarillo pálido. Fácilmente soluble en acetato de etilo, acetona y metanol; soluble en cloroformo y éter; prácticamente insoluble en agua, éter de petróleo y aceites minerales.

Sustancias de referencia - Flutamida SR-FA. *o*-Flutamida SR-FA: 2-Metil-N-[6-nitro-3-(trifluorometil)fenil]propanamida.

CONSERVACIÓN

En envases inactivos de cierre perfecto.

ENSAYOS

Identificación

A - Absorción infrarroja <460>. *En suspensión*.

B - Examinar los cromatogramas obtenidos en *Valoración*. El tiempo de retención del pico principal en el cromatograma obtenido a partir de la *Preparación muestra* se debe corresponder con el obtenido con la *Preparación estándar*.

Determinación del punto de fusión <260>

Entre 110 y 114 °C; con un intervalo de fusión no mayor de 2 °C.

Determinación del residuo de ignición <270>

No más de 0,1 %.

Pérdida por secado <680>

Secar al vacío a 60 °C durante 3 horas: no debe perder más de 0,5 % de su peso.

Pureza cromatográfica

Sistema cromatográfico y Fase móvil - Proceder según se indica en *Valoración*.

Solución de sensibilidad - Disolver cuantitativamente y en etapas una cantidad exactamente pesada de Flutamida en una mezcla de agua: acetonitrilo (4:1) para obtener una solución de 0,1 µg por ml.

Solución muestra - Proceder según se indica en *Preparación muestra* en *Valoración*.

Aptitud del sistema (ver 100. *Cromatografía*) - Cromatografiar la *Solución de aptitud del sistema* y registrar las respuestas de los picos según se indica en *Procedimiento*: los tiempos de retención relativos deben ser aproximadamente 1,4 para *o*-flutamida y 1,0 para flutamida; la resolución *R* entre los picos de *o*-flutamida y flutamida no debe ser menor de 6,0. Cromatografiar la *Solución de sensibilidad* y registrar las respuestas de los picos según se indica en *Procedimiento*: la desviación estándar relativa para inyecciones repetidas no debe ser mayor de 10,0 %.

Procedimiento - Inyectar por separado en el cromatógrafo volúmenes iguales (aproximadamente 20 µl) de la *Solución muestra*, registrar los cromatogramas durante al menos 2 veces el tiempo de retención del pico principal y medir las respuestas de todos los picos. Identificar los picos que pudieran aparecer en el cromatograma de la *Solución muestra* y calcular los porcentajes presentes en la porción de Flutamida en ensayo de acuerdo a lo indicado en la siguiente tabla:

<i>Sustancias relacionadas</i>	<i>Tiempo de retención relativo</i>	<i>Factor de corrección</i>	<i>Límite (%)</i>
4-Nitro-3-trifluoro-metilacetanilida	0,42	1,06	0,20
4-Nitro-3-trifluoro-metilanilina	0,45	1,10	0,15
3-Trifluorometilanilina	0,63	1,10	0,20
4-Nitro-3-trifluoro-metilpropioanilida	0,66	1,02	0,30
3-Trifluorometiliso-butiranilida	0,80	1,95	0,20
Flutamida	1,00		
<i>o</i> -Flutamida	1,40	1,78	0,20
Individual desconocida			0,05
Totales desconocidas			0,10
Totales			0,40

VALORACIÓN

Sistema cromatográfico - Emplear un equipo para cromatografía de líquidos con un detector ultravioleta ajustado a 240 nm y una columna de 25 cm × 4,6 mm con fase estacionaria constituida por octadecilsilano químicamente unido a partículas porosas de sílice de 3 a 10 µm de diámetro. Mantener la columna a 25 ± 5 °C. El caudal debe ser aproximadamente 1,0 ml por minuto.

Fase móvil - Agua y acetonitrilo (1:1). Filtrar y desgasificar. Hacer los ajustes necesarios (ver *Aptitud del sistema en 100. Cromatografía*).

Preparación muestra - Pesar exactamente alrededor de 20 mg de Flutamida, previamente secados, y transferir a un matraz aforado de 100 ml. Agregar 20 ml de acetonitrilo y sonicar hasta disolución. Agregar 60 ml de agua, mezclar y dejar reposar hasta que se encuentre a temperatura ambiente. Completar a volumen con agua y mezclar.

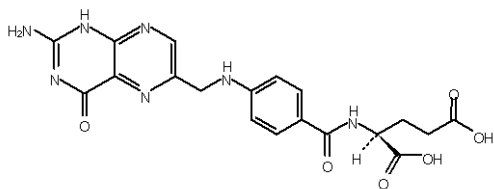
Preparación estándar - Disolver una cantidad exactamente pesada de Flutamida SR-FA en 50 ml de acetonitrilo y diluir cuantitativamente con agua y en etapas, si fuera necesario, para obtener una solución de aproximadamente 0,2 mg por ml.

Solución de aptitud del sistema - Pesar exactamente alrededor de 25 mg de *o*-Flutamida SR-FA, transferir a un matraz aforado de 25 ml y disolver en 5 ml de acetonitrilo. Completar a volumen con agua y mezclar. Transferir 1,0 ml de esta solución a un matraz aforado de 100 ml, agregar 5,0 ml de la *Preparación estándar*, completar a volumen con una mezcla de agua y acetonitrilo (4:1) y mezclar.

Aptitud del sistema (ver *100. Cromatografía*) - Cromatografiar la *Solución de aptitud del sistema* y registrar las respuestas de los picos según se indica en *Procedimiento*: los tiempos de retención relativos deben ser aproximadamente 1,4 para *o*-flutamida y 1,0 para flutamida; la resolución *R* entre los picos de *o*-flutamida y flutamida no debe ser menor de 6,0. Cromatografiar la *Preparación estándar* y registrar las respuestas de los picos según se indica en *Procedimiento*: el factor de asimetría no debe ser mayor de 2,0; la desviación estándar relativa para inyecciones repetidas no debe ser mayor de 1,5 %.

Procedimiento - Inyectar por separado en el cromatógrafo volúmenes iguales (aproximadamente 20 µl) de la *Preparación estándar* y la *Preparación muestra*, registrar los cromatogramas y medir las respuestas de los picos principales. Calcular la cantidad de $C_{11}H_{11}F_3N_2O_3$ en la porción de Flutamida en ensayo.

FÓLICO, ÁCIDO



C₁₉H₁₉N₇O₆

PM: 441,4

59-30-3

Definición - Ácido Fólico es Ácido N-[4-[[[2-amino-1,4-dihidro-6-pteridinil]metil]amino]benzoyl]-L-glutámico. Debe contener no menos de 97,0 por ciento y no más de 102,0 por ciento de C₁₉H₁₉N₇O₆, calculado sobre la sustancia anhidra y debe cumplir con las siguientes especificaciones.

Caracteres generales - Polvo cristalino amarillo, amarillo pardo o amarillo anaranjado, inodoro. Soluble en ácido clorhídrico 3 N caliente, en ácido sulfúrico 2 N caliente y en ácido clorhídrico de soluciones de color amarillo pálido. Fácilmente soluble en soluciones diluidas de hidróxidos y carbonatos alcalinos; muy poco soluble en agua; insoluble en acetona, alcohol, cloroformo y éter.

Sustancia de referencia - Ácido Fólico SR-FA.

CONSERVACIÓN

En envases inactivos bien cerrados.

ENSAYOS

Identificación

A - Absorción ultravioleta <470>

Solvente: solución de hidróxido de sodio 1 en 250.

Concentración: 10 µg por ml.

Relación de absorbancias: A₂₅₆ / A₃₆₅ entre 2,80 y 3,00.

B - Disolver 250 mg de Ácido Fólico en hidróxido de sodio 0,1 N y diluir a 25 ml con el mismo solvente. La rotación específica (ver 170. *Determinación de la rotación óptica*) debe ser aproximadamente + 20°, calculada con respecto a la sustancia anhidra.

Determinación de agua <120>

Titulación volumétrica directa. Agitar el metanol antes, durante el agregado de la muestra y en la determinación. No más de 8,5 %.

Determinación del residuo de ignición <270>

No más de 0,3 %.

Pureza cromatográfica

[NOTA: emplear materiales de vidrio inactivo].

Sistema cromatográfico, Solución de ácido fosfórico 3 N, Solución de hidróxido de amonio 6 N, Fase móvil, Solución del estándar interno, Solución madre del estándar, Preparación estándar y Aptitud del sistema - Proceder según se indica en *Valoración*.

Solución muestra - Emplear la *Solución madre de la muestra* preparada según se indica en *Valoración*.

Procedimiento - Inyectar en el cromatógrafo aproximadamente 10 µl de la *Solución muestra*. Desarrollar los cromatogramas durante al menos dos veces el tiempo de retención del ácido fólico. Registrar los cromatogramas y medir las respuestas de todos los picos. La suma de las respuestas de todos los picos, excepto el correspondiente al ácido fólico, no debe ser mayor de 2,0 %.

Impurezas orgánicas volátiles <520>

Método II.

VALORACIÓN

[NOTA: emplear materiales de vidrio inactivo].

Sistema cromatográfico - Emplear un equipo para cromatografía de líquidos con un detector ultravioleta ajustado a 280 nm y una columna de 25 cm × 4,0 mm con fase estacionaria constituida por octadecilsilano químicamente unido a partículas porosas de sílice de 3 a 10 µm de diámetro. El caudal debe ser aproximadamente 1,2 ml por minuto.

Solución de ácido fosfórico 3 N - Disolver 9,8 g de ácido fosfórico en 100 ml de agua.

Solución de hidróxido de amonio 6 N - Diluir 40 ml de hidróxido de amonio a 100 ml con agua.

Fase móvil - Transferir 2,0 g de fosfato monobásico de potasio a un matraz aforado de 1 litro y disolver en aproximadamente 650 ml de agua. Agregar 15,0 ml de solución de hidróxido de tetrabutilamonio 0,5 M en metanol, 7,0 ml de *Solución de ácido fosfórico 3 N* y 270 ml de metanol. Enfriar a temperatura ambiente y ajustar a pH 5,0 con *Solución de ácido fosfórico 3 N* o *Solución de hidróxido de amonio 6 N*. Completar a volumen con agua, mezclar y filtrar. [NOTA: controlar el pH antes de usar.]

Solución del estándar interno - Disolver aproximadamente 50 mg de metilparabeno en 1,0 ml de metanol, diluir a 25,0 ml con *Fase móvil* y mezclar.

Solución madre del estándar - Preparar una solución de Ácido Fólico SR-FA en *Fase móvil* de aproximadamente 1 mg por ml. [NOTA: para disolver el Ácido Fólico emplear 1 ml de hidróxido de amonio al 10 % por cada 100 ml de la *Solución madre del estándar*.]

Preparación estándar - Transferir 4,0 ml de la *Solución madre del estándar* a un matraz aforado de 50 ml, agregar 4,0 ml de *Solución del estándar interno*, completar a volumen con *Fase móvil* y mezclar.

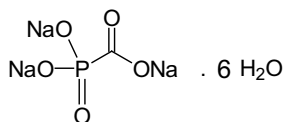
Solución madre de la muestra - Pesar exactamente alrededor de 100 mg de Ácido Fólico, transferir a un matraz aforado de 100 ml y agregar aproximadamente 40 ml de *Fase móvil* y 1 ml de hidróxido de amonio al 10 %. Completar a volumen con *Fase móvil* y mezclar.

Preparación muestra - Transferir 4,0 ml de la *Solución madre de la muestra* a un matraz aforado de 50 ml, agregar 4,0 ml de la *Solución del estándar interno*, completar a volumen con *Fase móvil* y mezclar.

Aptitud del sistema (ver 100. *Cromatografía*) - Cromatografiar la *Preparación estándar* y registrar los cromatogramas según se indica en *Procedimiento*: la resolución *R* entre los picos de metilparabeno y ácido fólico no debe ser menor de 3,6; la desviación estándar relativa para inyecciones repetidas no debe ser mayor de 2,0 %.

Procedimiento - Inyectar por separado en el cromatógrafo volúmenes iguales (aproximadamente 10 μ l) de la *Preparación estándar* y la *Preparación muestra*, registrar los cromatogramas y medir las respuestas de los picos principales. Calcular la cantidad de $C_{19}H_{19}N_7O_6$ en la porción de Ácido Fólico en ensayo.

FOSCARNET SÓDICO HEXAHIDRATO



CNa₃O₅P · 6H₂O PM: 300,0

CNa₃O₅P PM: 192,0 63585-09-1

Definición - Foscarnet Sódico Hexahidrato es Fosfonatoformiato trisódico hexahidrato. Debe contener no menos de 98,5 por ciento y no más de 101,0 por ciento de CNa₃O₅P, calculado sobre la sustancia seca y debe cumplir con las siguientes especificaciones.

Caracteres generales - Polvo cristalino blanco o casi blanco. Soluble en agua; prácticamente insoluble en alcohol.

Sustancias de referencia - Foscarnet Sódico Hexahidrato SR-FA. Impureza B de Foscarnet SR-FA: (Etoxicarbonil)fosfonato sódico de etilo.

CONSERVACIÓN

En envases inactivos bien cerrados.

ENSAYOS

Identificación

A - Absorción infrarroja <460>. *En Fase sólida.*

B - Debe responder a los ensayos para Sodio <410>.

Determinación del pH <250>

Entre 9,0 y 11,0; determinado sobre una solución de aproximadamente 20 mg por ml.

Límite de Impureza D

Sistema cromatográfico - Emplear un equipo para cromatografía de gases con un detector de ionización a la llama, un inyector de flujo dividido 1:20 y una columna de 25 m × 0,31 mm recubierta con una película de 0,5 μm de una fase estacionaria constituida por poli(dimetil)(difenil)(divinil)siloxano. Mantener el inyector y el detector aproximadamente a 200 y 250 °C, respectivamente. Aumentar la temperatura de la columna de 100 a 180 °C, a razón de 10 °C por minuto. Se debe emplear helio como gas transportador.

Solución muestra - Disolver 250 mg de Foscarnet Sódico Hexahidrato en 9,0 ml de ácido acético 0,1 M. Agregar 1,0 ml de alcohol absoluto y mezclar.

Solución estándar - Disolver 25 mg de fosfonoformiato de trietilo en alcohol absoluto y diluir a 100 ml con el mismo solvente. Diluir 1,0 ml de esta solución a 10 ml con alcohol absoluto.

Procedimiento - Inyectar por separado en el cromatógrafo volúmenes iguales (aproximadamente 3 μl) de la *Solución estándar* y la *Solución muestra*, registrar los cromatogramas y medir las respuestas de todos los picos: en el cromatograma obtenido a partir de la *Solución muestra*, la respuesta del pico correspondiente a Impureza D de Foscarnet metil(dietoxifosforil)formiato no debe ser mayor a la respuesta del pico obtenido con la *Solución estándar* (0,1 %).

Sustancias relacionadas

Sistema cromatográfico - Emplear un equipo para cromatografía de líquidos con un detector ultravioleta ajustado a 230 nm y una columna de 10 cm × 4,6 mm con fase estacionaria constituida por octadecilsilano químicamente unido a partículas porosas de sílice de 3 μm de diámetro. El caudal debe ser aproximadamente 1,0 ml por minuto.

Solución A - Transferir 3,22 g de fosfato de sodio a un matraz aforado de 1 litro y disolver en agua. Agregar 3 ml de ácido acético glacial y 6 ml de una solución de pirofosfato de sodio de aproximadamente 44,61 g por litro. Completar a volumen con agua y mezclar.

Solución B - Transferir 3,22 g de fosfato de sodio a un matraz aforado de 1 litro y disolver en agua. Agregar 6,8 g de acetato de sodio y 6 ml de una solución de pirofosfato de sodio de aproximadamente 44,61 g por litro. Completar a volumen con agua y mezclar.

Fase móvil - Mezclar 700 ml de *Solución A* y 300 ml de *Solución B* [NOTA: esta solución tiene un pH de aproximadamente 4,4]. A 1 litro de esta solución, agregar 0,25 g de sulfato ácido de tetrahexilamonio y 100 ml de metanol. Filtrar y desgasificar. Hacer los ajustes necesarios (ver *Aptitud del sistema* en 100. *Cromatografía*).

Solución muestra - Disolver 25 mg de Foscarnet Sódico Hexahidrato en *Fase móvil* y diluir a 10 ml con el mismo solvente.

Solución estándar A - Diluir 1,0 ml de *Solución muestra* a 50 ml con *Fase móvil*. Diluir 1,0 ml de esta solución a 10 ml con el mismo solvente.

Solución estándar B - Disolver 5 mg de Impureza B de Foscarnet SR-FA en *Fase móvil*, agregar 2,0 ml de *Solución muestra* y diluir a 50 ml con el mismo solvente.

Aptitud del sistema (ver 100. *Cromatografía*) - Cromatografiar la *Solución estándar B* durante aproximadamente 2,5 veces el tiempo de retención de foscarnet y registrar las respuestas de los picos

según se indica en *Procedimiento*: la resolución *R* entre los picos de foscarnet e impureza B de foscarnet no debe ser menor de 7,0.

Procedimiento - Inyectar por separado en el cromatógrafo volúmenes iguales (aproximadamente 20 µl) de la *Solución muestra* y la *Solución estándar A*, registrar los cromatogramas y medir las respuestas de todos los picos: a excepción del pico principal en el cromatograma obtenido a partir de la *Solución muestra*, la respuesta de ningún pico debe ser mayor que la respuesta del pico principal obtenido con la *Solución estándar A* (0,2 %); y la suma de las respuestas de todos los picos, a excepción del pico principal, no debe ser mayor que dos veces la respuesta del pico principal obtenido con la *Solución estándar A* (0,4 %). Ignorar cualquier pico con un tiempo de retención relativo menor a 0,6 y cualquier pico con una respuesta menor a 0,2 veces la respuesta del pico principal en la *Solución estándar A*.

Fosfato y fosfito

Sistema cromatográfico - Emplear un equipo para cromatografía de líquidos con un detector ultravioleta ajustado a 290 nm (detección indirecta) y una columna de 5 cm × 4,6 mm con fase estacionaria constituida por una resina de intercambio aniónico. El caudal debe ser aproximadamente 1,4 ml por minuto.

Fase móvil - Transferir 102 mg de ftalato ácido de potasio a un matraz aforado de 1 litro, disolver en agua, agregar 2,5 ml de ácido nítrico 1 M y completar a volumen con agua. Filtrar y desgasificar. Hacer los ajustes necesarios (ver *Aptitud del sistema en 100. Cromatografía*).

Solución muestra - Disolver 60,0 mg de Foscarnet Sódico Hexahidrato en agua y diluir a 25 ml con el mismo solvente.

Solución estándar A - Disolver 28 mg de fosfato monobásico de sodio en agua y diluir a 100 ml con el mismo solvente.

Solución estándar B - Disolver 43 mg de fosfito sódico en agua y diluir a 100 ml con el mismo solvente.

Solución estándar C - Diluir 1,0 ml de *Solución estándar A* y 1,0 ml de *Solución estándar B* a 25 ml con agua.

Solución estándar D - Diluir 3,0 ml de *Solución estándar A* y 3,0 ml de *Solución estándar B* a 25 ml con agua.

Aptitud del sistema (ver 100. *Cromatografía*) - Cromatografiar la *Solución estándar D* y registrar las respuestas de los picos según se indica en *Procedimiento*: la resolución *R* entre los picos de fosfato (primer pico) y fosfito no debe ser menor de 2,0;

la relación señal-ruido para el pico principal no debe ser menor de 10.

Procedimiento - Inyectar por separado en el cromatógrafo volúmenes iguales (aproximadamente 20 µl) de la *Solución muestra* y la *Solución estándar C*, registrar los cromatogramas y medir las respuestas de todos los picos: en el cromatograma obtenido a partir de la *Solución muestra*, las respuestas de los picos correspondientes al fosfato y al fosfito no deben ser mayores que las obtenidas con la *Solución estándar C*, respectivamente (0,3 %, en ambos casos).

Metales pesados

Solución madre de la muestra - Disolver 1,25 g de Foscarnet Sódico Hexahidrato en 12,5 ml de ácido clorhídrico 1 N. Calentar en un baño de agua durante 3 minutos y enfriar a temperatura ambiente. Transferir esta solución a un vaso de precipitados y ajustar a pH 3,5 con amoníaco diluido. Diluir a 25 ml con agua y mezclar.

Solución muestra - A 12 ml de *Solución madre de la muestra* agregar 2,0 ml de solución reguladora de acetato pH 3,5 (ver 590. *Límite de metales pesados*).

Solución estándar - A 5,0 ml de *Solución estándar de plomo (1 ppm)* (ver 590. *Límite de metales pesados*), agregar 5,0 ml de agua, 2,0 ml de solución reguladora de acetato pH 3,5 (ver 590. *Límite de metales pesados*) y 2,0 ml de *Solución madre de la muestra*.

Procedimiento - Inmediatamente luego de preparada la *Solución muestra* y la *Solución estándar*, transferirlas a sendos tubos de Nessler que contengan 1 gota de sulfuro de sodio (SR1): la *Solución muestra* no debe ser más intensamente coloreada que la *Solución estándar* (10 ppm).

Pérdida por secado <680>

Secar a 150 °C: debe perder entre 35,0 y 37,0 % de su peso.

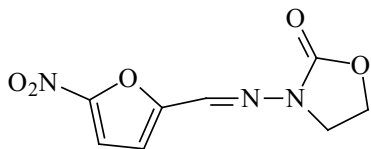
Ensayo de endotoxinas bacterianas <330>

Cuando Foscarnet Sódico Hexahidrato esté destinado a la administración parenteral, no debe contener más de 83,3 Unidades de Endotoxina por mg.

VALORACIÓN

Pesar exactamente alrededor de 180 mg de Foscarnet Sódico Hexahidrato y disolver en 50 ml de agua. Titular con ácido sulfúrico 0,05 M (SV), determinando el punto final potenciométricamente hasta el primer punto de inflexión (ver 780. *Volumetría*). Cada ml de ácido sulfúrico 0,05 M equivale a 19,20 mg de CN₃O₅P.

FURAZOLIDONA



$C_8H_7N_3O_5$ PM: 225,2 67-45-8

Definición - Furazolidona es 3-[[5-Nitro-2-furanyl]metileno]amino]-2-oxazolidinona. Debe contener no menos de 97,0 por ciento y no más de 103,0 por ciento de $C_8H_7N_3O_5$, calculado sobre la sustancia seca y debe cumplir con las siguientes especificaciones.

Caracteres generales - Polvo cristalino amarillo. Prácticamente insoluble en agua, alcohol y tetracloruro de carbono.

Sustancia de referencia - Furazolidona SR-FA.

CONSERVACIÓN

En envases inactínicos de cierre perfecto, evitando la exposición directa a la luz solar.

ENSAYOS

Identificación

A - Absorción infrarroja <460>. *En fase sólida*. [NOTA: secar previamente la muestra].

B - Absorción ultravioleta <470>

Solvente: agua

Concentración: 10 µg por ml

C - Agregar aproximadamente 50 mg de Furazolidona a una mezcla recientemente preparada de dimetilformamida e hidróxido de potasio alcohólico (SR) (9:1): la solución debe tornarse púrpura, cambiar inmediatamente a un color azul profundo y, luego de 10 minutos, tornarse púrpura nuevamente.

Determinación del residuo de ignición <270>

No más de 0,25 %.

Pérdida por secado <680>

Secar a 100 °C durante 1 hora: no debe perder más de 1,0 % de su peso.

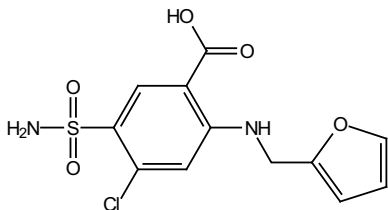
VALORACIÓN

Preparación muestra - Pesar exactamente alrededor de 100 mg de Furazolidona, transferir a un matraz aforado de 250 ml, disolver y completar a volumen con dimetilformamida y mezclar. Transferir 5,0 ml de esta solución a un matraz aforado de 250 ml, completar a volumen con agua y mezclar.

Preparación estándar - Disolver una cantidad exactamente pesada de Furazolidona SR-FA en dimetilformamida para obtener una solución de aproximadamente 400 µg por ml. Transferir 5,0 ml de esta solución a un matraz aforado de 250 ml, completar a volumen con agua y mezclar.

Procedimiento - Determinar las absorbancias de la *Preparación muestra* y la *Preparación estándar* bajo luz ultravioleta (ver 470. *Espectrofotometría ultravioleta y visible*) en celdas de 1 cm, a la longitud de onda de máxima absorción, 367 nm, empleando una solución de dimetilformamida 1 en 50 como blanco. Calcular la cantidad en mg de $C_8H_7N_3O_5$ en la porción de Furazolidona en ensayo.

FUROSEMIDA



$C_{12}H_{11}ClN_2O_5S$ PM: 330,7 54-31-9

Definición - Furosemida es Ácido 5-(aminosulfonil)-4-cloro-2-[(2-furanilmetil)amino]benzoico. Debe contener no menos de 98,5 por ciento y no más de 101,0 por ciento de $C_{12}H_{11}ClN_2O_5S$, calculado sobre la sustancia seca y debe cumplir con las siguientes especificaciones.

Caracteres generales - Polvo cristalino blanco o casi blanco. Funde aproximadamente a 210 °C, con descomposición. Se disuelve en soluciones diluidas de hidróxidos alcalinos. Soluble en acetona; moderadamente soluble en alcohol; prácticamente insoluble en agua y cloruro de metileno.

Presenta polimorfismo.

Sustancias de referencia - Furosemida SR-FA. Impureza A de Furosemida SR-FA: Ácido 2-cloro-4-[(2-furilmetil)amino]-5-sulfamoilbenzoico.

CONSERVACIÓN

En envases inactivos de cierre perfecto.

ENSAYOS

Identificación

A - Absorción infrarroja <460>. *En fase sólida.*

B - Disolver 50 mg de Furosemida en hidróxido de sodio al 0,4 % p/v y diluir a 100 ml con el mismo solvente. Diluir 1 ml de esta solución a 100 ml con hidróxido de sodio al 0,4 % p/v y examinar entre 220 y 350 nm (ver 470. *Espectrofotometría ultravioleta y visible*): la solución debe presentar tres máximos de absorción a 228, 270 y 333 nm y la relación entre el máximo de absorbancia a 270 nm y el máximo de absorbancia a 228 nm debe estar comprendida entre 0,52 y 0,57.

C - Disolver 25 mg de Furosemida en 10 ml de alcohol. A 5 ml de esta solución agregar 10 ml de agua. A 0,2 ml de esta solución agregar 10 ml de ácido clorhídrico al 7,3 % p/v y calentar a reflujo empleando un refrigerante durante 15 minutos. Enfriar y agregar 18 ml de hidróxido de sodio 1 N y una solución de nitrito de sodio al 0,5 % p/v. Dejar en reposo durante 3 minutos y agregar 2 ml de solución de ácido sulfámico al 2,5 % p/v y mezclar.

Agregar 1 ml de una solución de clorhidrato de *N*-(1-Naftil)etilendiamina al 0,5 % p/v: se debe producir un color rojo-violeta.

Sustancias relacionadas

[NOTA: preparar las soluciones inmediatamente antes de su uso y protegerlas de la luz].

Sistema cromatográfico - Emplear un equipo para cromatografía de líquidos con un detector ultravioleta ajustado a 238 nm y una columna de 25 cm × 4,6 mm con fase estacionaria constituida por octadecilsilano químicamente unido a partículas porosas de sílice de 5 µm de diámetro. El caudal debe ser aproximadamente 1,0 ml por minuto.

Fase móvil - Disolver 200 mg de fosfato monobásico de potasio y 250 mg de cetrimida en 70 ml de agua. Ajustar a pH 7,0 con amoníaco y agregar 30 ml de alcohol propílico.

Solución muestra - Disolver 50 mg de Furosemida en *Fase móvil* y diluir a 50 ml con la misma fase.

Solución estándar A - Disolver 20 mg de Impureza A de Furosemida SR-FA en *Fase móvil* y diluir a 20 ml con la misma fase.

Solución estándar B - Diluir una mezcla de 1,0 ml de *Solución muestra* y 1,0 ml de *Solución estándar A* a 20 ml con *Fase móvil*. Diluir 1,0 ml de esta solución a 20 ml con *Fase móvil*.

Aptitud del sistema (ver 100. *Cromatografía*) - Cromatografiar la *Solución estándar B* y registrar las respuestas de los picos según se indica en *Procedimiento*: la resolución *R* entre los picos de impureza A de furosemida (primer pico) y furosemida (segundo pico) no debe ser menor de 4.

Procedimiento - Inyectar por separado en el cromatógrafo volúmenes iguales (aproximadamente 20 µl) de la *Solución estándar B* y la *Solución muestra*, registrar los cromatogramas durante tres veces el tiempo de retención del pico principal y medir la respuesta de todos los picos. A excepción del pico principal en el cromatograma obtenido a partir de la *Solución muestra*, la respuesta de ningún pico debe ser mayor que la respuesta del primer pico obtenido con la *Solución estándar B* (0,25 %) y la suma de las respuestas de todos los picos, a excepción del pico principal, no debe ser mayor que dos veces la respuesta del primer pico en el cromatograma obtenido con la *Solución estándar B* (0,5 %). Ignorar cualquier pico con una respuesta menor a 0,1 vez la respuesta del primer pico en el cromatograma obtenido con la *Solución estándar B*.

Pérdida por secado <680>

Secar entre 100 y 105 °C: no debe perder más de 0,5 % de su peso.

Determinación del residuo de ignición <270>

No más de 0,1 %.

Límite de metales pesados <590>

Método VI. Preparar la *Solución muestra* a partir de 1,0 g de Furosemida y la *Solución estándar* empleando 2 ml de *Solución estándar de plomo (10 ppm)*. El límite es 0,002 %.

Límite de cloruro

Solución muestra - Agregar 0,5 g de Furosemida a una mezcla de 0,2 ml de ácido nítrico y 30 ml de agua y agitar durante 5 minutos. Dejar en reposo durante 15 minutos y filtrar.

Procedimiento - A 15 ml de *Solución muestra* agregar 1 ml de ácido nítrico al 12,5 %. Transferir esta mezcla a un tubo de Nessler que contenga 1 ml de nitrato de plata (SR) y proteger de la luz. Proceder del mismo modo con control preparado a partir de 5 ml de agua y 10 ml de solución de cloruro (5 ppm) (SL) y examinar los tubos lateralmente sobre fondo negro. Luego de 5 minutos, si la *Solución muestra* presenta opalescencia, esta no debe ser más intensa que la del control (200 ppm).

Límite de sulfato

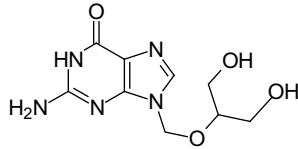
Solución muestra - - Agregar 1,0 g de Furosemida una mezcla de 0,2 ml de ácido acético y 30 ml de agua y agitar durante 5 minutos. Dejar en reposo durante 15 minutos y filtrar.

Procedimiento - A 1,5 ml de solución de sulfato (10 ppm) (SL1) agregar 1 ml de cloruro de bario al 25 %, agitar y dejar reposar durante 1 minuto. Agregar 15 ml de *Solución muestra* y 0,5 ml de ácido acético. Proceder del mismo modo con un control preparado a partir de 15 ml de solución de sulfato (10 ppm) (SL). Luego de 5 minutos, si la *Solución muestra* presenta opalescencia, esta no debe ser más intensa que la del control (300 ppm).

VALORACIÓN

Pesar exactamente alrededor de 250 mg de Furosemida y disolver en 20 ml de dimetilformamida. Titular con hidróxido de sodio 0,1 N (SV), empleando 0,2 ml de azul de bromotimol (SR1) como indicador. Realizar una determinación con un blanco y hacer las correcciones necesarias (ver 780. *Volumetría*). Cada ml de hidróxido de sodio 0,1 N equivale a 33,07 mg de $C_{12}H_{11}ClN_2O_5S$.

GANCICLOVIR



$C_9H_{13}N_5O_4$ PM: 255,2 82410-32-0

Definición - Ganciclovir es 2-Amino-1,9-[[2-hidroxi-1-(hidroximetil)etoxi]metil]-6H-purin-6-ona. Debe contener no menos de 98,0 por ciento y no más 102,0 por ciento de $C_9H_{13}N_5O_4$, calculado sobre la sustancia seca y debe cumplir con las siguientes especificaciones.

Caracteres generales - Polvo cristalino blanco o casi blanco. Higroscópico.

Sustancias de referencia - Ganciclovir SR-FA. Impureza A de Ganciclovir SR-FA: (RS)-2-Amino-9-(2,3-dihidroxi-propoximetil)-1,9-dihidropurin-6-ona.

CONSERVACIÓN

En envases bien cerrados a una temperatura de 25 °C.

ENSAYOS

Identificación

A - Absorción infrarroja <460>. *En fase sólida.*

B - Absorción ultravioleta <470>

Solvente: Metanol.

Concentración: 10 µg por ml.

Determinación de agua <120>

Titulación volumétrica directa. No más de 6,0 %. [NOTA: Ganciclovir es sumamente higroscópico.]

Determinación del residuo de ignición <270>

No más de 0,1 %.

Límite de metales pesados <590>

Método II. No más de 20 ppm.

Sustancias relacionadas

Sistema cromatográfico, Fase móvil, Solución de aptitud del sistema y Aptitud del sistema - Proceder según se indica en *Valoración*.

Solución muestra - Pesar exactamente alrededor de 11 mg de Ganciclovir, transferir a un matraz aforado de 50 ml, disolver en *Fase móvil*, completar a volumen con el mismo solvente y mezclar.

Procedimiento - Inyectar en el cromatógrafo aproximadamente 20 µl de la *Solución muestra*, registrar los cromatogramas y medir las respuestas de todos los picos. Calcular la cantidad en porcen-

taje de cada impureza individual en la porción de Ganciclovir en ensayo, en relación a las respuestas de todos los picos. No debe contener más de 0,5 % de la impureza A de Ganciclovir y no más de 1,5 % de impurezas totales.

VALORACIÓN

Sistema cromatográfico - Emplear un equipo para cromatografía de líquidos con un detector ultravioleta ajustado a 254 nm y una columna de 25 cm × 4,6 mm con fase estacionaria constituida por gel de sílice irregular, de 10 µm de diámetro totalmente poroso unido químicamente a un revestimiento de intercambio catiónico fuertemente ácido. Mantener la temperatura de columna a 40 °C. El caudal debe ser aproximadamente 1,5 ml por minuto.

Solución de ácido trifluoroacético - Transferir aproximadamente 0,5 ml de ácido trifluoroacético a un matraz de 1 litro, completar a volumen con agua y mezclar.

Fase móvil - Acetonitrilo y *Solución de ácido trifluoroacético* (1:1). Filtrar y desgasificar. Hacer los ajustes necesarios (ver *Aptitud del sistema en 100. Cromatografía*).

Solución de aptitud del sistema - Disolver una cantidad exactamente pesada de Ganciclovir SR-FA e Impureza A de Ganciclovir SR-FA en *Fase móvil* para obtener una solución de aproximadamente 0,1 mg por ml de cada uno.

Preparación estándar - Disolver una cantidad exactamente pesada de Ganciclovir SR-FA, previamente secada al vacío a 80 °C durante 3 horas, en *Fase móvil* y diluir cuantitativamente y en etapas, si fuera necesario, para obtener una solución de aproximadamente 0,22 mg por ml.

Preparación muestra - Pesar exactamente alrededor de 11 mg de Ganciclovir, previamente secado al vacío a 80 °C durante 3 horas, transferir a un matraz aforado de 50 ml, disolver en *Fase móvil*, completar a volumen con el mismo disolvente y mezclar.

Aptitud del sistema (ver 100. *Cromatografía*) - Cromatografiar la *Solución de aptitud del sistema* y registrar las respuestas de los picos según se indica en *Procedimiento*: los tiempos de retención relativos deben ser aproximadamente 0,9 para la impureza A de ganciclovir y 1,0 para ganciclovir; la resolución *R* entre los picos del ganciclovir y la impureza A de ganciclovir no debe ser menor de 1,4; la eficiencia de la columna no debe ser menor de 5.000 platos teóricos; el factor de asimetría no debe ser mayor de 1,4; la desviación estándar relativa para inyecciones repetidas no debe ser mayor de 1,0 %.

Procedimiento - Inyectar por separado en el cromatógrafo volúmenes iguales (aproximadamente 20 μ l) de la *Preparación estándar* y la *Preparación muestra*, registrar los cromatogramas y medir las respuestas de los picos principales. Calcular la cantidad de $C_9H_{13}N_5O_4$ en la porción de Ganciclovir en ensayo.

GELATINA

Sinonimia - Poligelina.

Definición - Gelatina es el producto obtenido de la hidrólisis parcial del colágeno de la piel, tejido conectivo y huesos de animales. Gelatina obtenida a partir de un tejido precursor por tratamiento ácido es conocida como Tipo A y la obtenida por tratamiento con álcali es conocida como Tipo B. Al ser usada en cápsulas y cubiertas puede ser coloreada por colorantes certificados, puede contener no más de 0,15 por ciento de dióxido de azufre y puede contener una concentración apropiada de lauril sulfato de sodio y agentes antimicrobianos. Gelatina debe cumplir con las siguientes especificaciones.

Caracteres generales - Láminas, escamas o fragmentos, o polvo grueso a fino, ligeramente amarillo o ámbar y su intensidad de color varía según el tamaño de partícula. Estable al aire cuando está seca, y puede tener descomposición microbiana al estar humedecida y en solución. Gelatina Tipo A presenta un punto isoeléctrico entre pH 7 y 9; y Gelatina Tipo B presenta un punto isoeléctrico entre pH 4,7 y 5,2. Se hincha y se ablanda al sumergirla en agua y absorbe gradualmente de 5 a 10 veces su propio peso en agua. Soluble en ácido acético 6 N, agua caliente y en una mezcla caliente de glicerina y agua; insoluble en aceites volátiles, alcohol, cloroformo y éter.

CONSERVACIÓN

En envases bien cerrados, en un lugar seco.

ENSAYOS

Identificación

A - Disolver 1 g de Gelatina en 100 ml de agua caliente, agregar 20 ml de una mezcla de dicromato de potasio 0,2 M y ácido clorhídrico 3 N (4:1): se debe formar un precipitado amarillo.

B - Preparar una solución en agua caliente de 0,2 mg de Gelatina por ml y agregar ácido tánico (SR): se debe producir turbidez.

Determinación del residuo de ignición <270>

Someter a ignición 5,0 g de Gelatina sin usar ácido sulfúrico, agregando 1,5 a 2,0 g de parafina para evitar la formación de globos y pérdida de material, completar la ignición en una mufla a 550 °C durante 15 a 20 horas: el peso del residuo no debe ser mayor de 2,0 %.

Olores y sustancias insolubles en agua

Preparar una solución de Gelatina 1 en 40 en agua caliente: no debe presentar olor desagradable. Observar a través de una capa de dicha solución, de 2 cm de espesor: debe presentar una ligera opalescencia.

Dióxido de azufre

Transferir 20,0 g de Gelatina a un balón de cuello largo, disolver con 150 ml de agua caliente, agregar 5 ml de ácido fosfórico, 1 g de bicarbonato de sodio y unas pocas gotas de agente antiespuma, si fuera necesario. Conectar a un refrigerante dispuesto de modo que la extremidad inferior del mismo, cortada a bisel, se apoye en el fondo de un recipiente que contenga 50 ml de una solución de iodo 0,1 N y destilar 50 ml. Acidificar el destilado con unas pocas gotas de ácido clorhídrico, agregar 2 ml de cloruro de bario (SR) y calentar en un baño de vapor hasta que el líquido obtenido sea incoloro. Si se observa la presencia de un precipitado, filtrar y lavar el mismo, someter a ignición y pesar. El peso del residuo no debe ser mayor a 3 mg, correspondientes a no más de 0,004 % de dióxido de azufre [NOTA: realizar la corrección del sulfato presente en los 50 ml de iodo 0,1 N]. Gelatina usada en la obtención de cápsulas o cubiertas no debe contener más de 109,3 mg de sulfato de bario, correspondientes a no más de 0,15 % de dióxido de azufre.

Límite de metales pesados <590>

Método I. Al residuo obtenido en 270. *Determinación del residuo de ignición*, agregar 2 ml de ácido clorhídrico y 0,5 ml de ácido nítrico, y evaporar en un baño de vapor hasta sequedad. Agregar 1 ml de ácido clorhídrico 1 N y 15 ml de agua y calentar durante algunos minutos. Filtrar y lavar con agua hasta obtener 100 ml del filtrado. Diluir 8 ml de esta solución hasta obtener 25 ml con agua: el límite es 50 ppm.

Límite de arsénico <540>

Solución de pepsina - Transferir 0,5 g de pepsina a un matraz aforado de 100 ml, disolver en 80 ml de ácido clorhídrico 0,1 N, completar a volumen con el mismo solvente y mezclar.

Solución estándar - Transferir 3,0 ml de *Solución estándar de arsénico* a un generador de arsina y diluir a 52 ml con *Solución de pepsina*. Agregar 3 ml de ácido clorhídrico y 4 ml de alcohol isopropílico y mezclar.

Solución muestra - Mezclar 3,75 g de gelatina con 40 ml de *Solución de pepsina* en un generador de arsina, calentar cuidadosamente a una temperatura comprendida entre 65 y 70 °C durante 10 minutos y sonicar esta solución durante 2 minutos. Repetir dos veces más el calentamiento y sonicado. Enfriar, lavar los costados del generador de arsina con *Solución de pepsina* y diluir a 52 ml con la misma solución. Agregar 3 ml de ácido clorhídrico, 4 ml de alcohol isopropílico y mezclar.

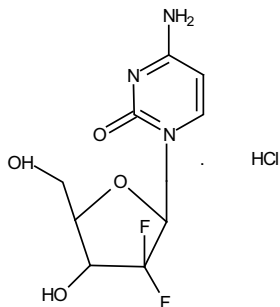
Procedimiento - Proceder según se indica en *Método I* omitiendo el agregado de 20 ml de ácido sulfúrico 7 N y de 1 ml de alcohol isopropílico a la

Solución estándar y a la *Solución muestra*. El límite es 0,8 ppm.

Control microbiológico de productos no obligatoriamente estériles <90>

El recuento de aerobios viables totales no debe ser mayor de 10^3 por gramo y debe cumplir con los requisitos del *Ensayo para Salmonella ssp.* y *Escherichia coli*.

GEMCITABINA, CLORHIDRATO DE



$C_9H_{11}F_2N_3O_4 \cdot HCl$ PM: 299,7 122111-03-9

Definición - Clorhidrato de Gemcitabina es Monoclorhidrato de 2'-Deoxi-2',2'-difluorocitidina (isómero β). Debe contener no menos de 97,5 por ciento y no más de 101,5 por ciento de $C_9H_{11}F_2N_3O_4 \cdot HCl$, calculado sobre la sustancia seca y debe cumplir con las siguientes especificaciones.

Precaución - Clorhidrato de Gemcitabina es un potente agente citotóxico. Evitar la inhalación de partículas y la exposición a la piel.

Caracteres generales - Sólido blanco o casi blanco. Soluble en agua; ligeramente soluble en metanol; prácticamente insoluble en alcohol y solventes orgánicos polares.

Sustancias de referencia - Clorhidrato de Gemcitabina SR-FA. Citosina SR-FA.

CONSERVACIÓN

En envases de cierre hermético.

ENSAYOS

Identificación

A - Absorción infrarroja <460>. En fase sólida.

B - Debe cumplir con los requisitos para el ensayo de Cloruros <410>.

Determinación de la rotación óptica <170>

Rotación específica: Entre + 43° y + 50°, calculado a 20 °C.

Solución muestra - 10 mg por ml.

Determinación del pH <250>

Entre 2,0 y 3,0, determinado sobre una solución de 10 mg por ml.

Determinación del residuo de ignición <270>

No más de 0,1 %.

Límite de metales pesados <590>

Método I. No más de 0,001 %.

Pureza cromatográfica

Sistema cromatográfico - Proceder según se indica en Valoración.

El cromatógrafo se debe programar del siguiente modo:

Tiempo (minutos)	Solución A (%)	Solución B (%)	Elución
0 - 8	97	3	Isocrática
8 - 13	97 → 50	3 → 50	Gradiente lineal
13 - 20	50	50	Isocrática
20 - 25	50 → 97	50 → 3	Re-equilibración

Solución A - Proceder según se indica para Fase móvil en Valoración.

Solución B - Metanol. Filtrar y desgasificar.

Fase móvil - Emplear mezclas variables de Solución A y Solución B según se indica en Sistema cromatográfico. Hacer los ajustes necesarios (ver Aptitud del sistema en 100. Cromatografía).

Solución de aptitud del sistema - Proceder según se indica en Valoración.

Solución estándar - Disolver una cantidad exactamente pesada de Clorhidrato de Gemcitabina SR-FA y Citosina SR-FA en agua, diluir cuantitativamente y en etapas, si fuera necesario, para obtener una solución de aproximadamente 2 µg por ml de cada una.

Solución muestra - Pesar exactamente alrededor de 50 mg de Clorhidrato de Gemcitabina, transferir a un matraz aforado de 25 ml, disolver, completar a volumen con agua y mezclar.

Aptitud del sistema (ver 100. Cromatografía) - Cromatografiar la Solución de aptitud del sistema y registrar las respuestas de los picos según se indica en Procedimiento: los tiempos de retención relativos deben ser aproximadamente 0,5 para el anónimo α de gemcitabina y 1,0 para la gemcitabina; la resolución R entre el pico del anónimo α de gemcitabina y la gemcitabina no debe ser menor de 8,0; y el factor de asimetría de gemcitabina no debe ser mayor de 1,5. Cromatografiar la Solución estándar y registrar las respuestas de los picos según se indica en Procedimiento: los tiempos de retención relativos deben ser aproximadamente 0,1 para la citosina y 1,0 para gemcitabina; la desviación estándar relativa para inyecciones repetidas no debe ser mayor de 2,0 %.

Procedimiento - Inyectar por separado en el cromatógrafo volúmenes iguales (aproximadamente 20 µl) de Solución estándar y la Solución muestra, registrar los cromatogramas y medir las respuestas de todos los picos. Calcular el porcentaje de citosina en la porción de Gemcitabina en ensayo: no debe contener más de 0,1 % de citosina. Calcular el

porcentaje de cada impureza diferente de citosina en la porción de Gemcitabina en ensayo: no debe contener más de 0,1 % del anómero α de gemcitabina o de cualquier otra impureza individual; y la suma de todas las impurezas no debe ser mayor de 0,2 %. Ignorar cualquier pico que se encuentre por debajo del límite de cuantificación (0,02 %).

Ensayo de endotoxinas bacterianas <330>

Cuando en el rótulo se indique que Clorhidrato de Gemcitabina es estéril o esté destinado a la preparación de formas farmacéuticas inyectables, no debe contener más de 0,05 Unidades de endotoxina por mg de Clorhidrato de Gemcitabina.

Ensayos de esterilidad <370>

Cuando en el rótulo se indique que Clorhidrato de Gemcitabina es estéril o esté destinado a la preparación de formas farmacéuticas inyectables, debe cumplir con los requisitos.

VALORACIÓN

Sistema cromatográfico - Emplear un equipo para cromatografía de líquidos con un detector ultravioleta ajustado a 275 nm y una columna de 25 cm \times 4,6 mm con fase estacionaria constituida por octilsilano químicamente unido a partículas porosas de sílice de 5 μ m de diámetro. El caudal debe ser aproximadamente 1,2 ml por minuto.

Fase móvil - Pesar exactamente alrededor de 13,8 g de fosfato monobásico de sodio, transferir a un vaso de precipitados, agregar 2,5 ml de ácido fosfórico y diluir a 1 litro con agua. Filtrar y desgasificar. Hacer los ajustes necesarios (ver *Aptitud del sistema* en 100. *Cromatografía*). [NOTA: el pH de esta solución debe estar comprendido entre 2,4 y 2,6].

Diluyente - Preparar una solución de ácido fosfórico 1 %.

Solución de aptitud del sistema - Pesar exactamente alrededor de 10 mg de Clorhidrato de Gemcitabina, transferir a un recipiente adecuado de 5 ml, agregar 4 ml de una solución que contenga 168 mg de hidróxido de potasio por ml de metanol, tapar, precintar y sonicar. Calentar a 55 °C durante 6 a 16 horas, enfriar y transferir a un matraz aforado de 100 ml, enjuagar el recipiente con sucesivas porciones de *Diluyente* y transferir los lavados al matraz aforado. Completar a volumen con *Diluyente* y mezclar. [NOTA: esta solución debe contener aproximadamente 0,02 mg por ml del anómero α de gemcitabina].

Preparación estándar - Disolver una cantidad exactamente pesada de Clorhidrato de Gemcitabina SR-FA en agua y diluir cuantitativamente y en etapas, si fuera necesario, con agua para obtener una solución de aproximadamente 0,1 mg por ml.

Preparación muestra - Pesar exactamente alrededor de 20 mg de Clorhidrato de Gemcitabina, transferir a un matraz aforado de 200 ml, disolver, completar a volumen con agua y mezclar.

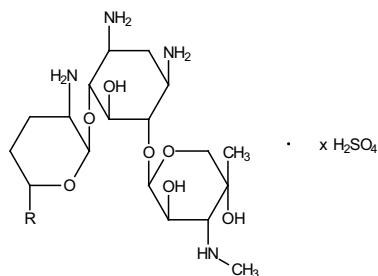
Aptitud del sistema (ver 100. *Cromatografía*) - Cromatografiar la *Solución de aptitud del sistema* y registrar las respuestas de los picos según se indica en *Procedimiento*: la resolución *R* entre el pico del anómero α de gemcitabina y la gemcitabina no debe ser menor de 8,0; el factor de asimetría para gemcitabina no debe ser mayor de 1,5. Cromatografiar la *Preparación estándar* y registrar las respuestas de los picos según se indica en *Procedimiento*: la desviación estándar relativa para inyecciones repetidas no debe ser mayor de 1,0 %.

Procedimiento - Inyectar por separado en el cromatógrafo volúmenes iguales (aproximadamente 20 μ l) de la *Preparación estándar* y la *Preparación muestra*, registrar los cromatogramas y medir las respuestas de los picos principales. Calcular la cantidad en mg de C₉H₁₁F₂N₃O₄ · HCl en la porción de Clorhidrato de Gemcitabina en ensayo.

ROTULADO

Cuando el Clorhidrato de Gemcitabina esté destinado a la preparación de formas farmacéuticas inyectables, indicar en el rótulo que es estéril.

GENTAMICINA, SULFATO DE



Gentamicina	R
C1A	—CH ₂ NH ₂
C2	—CH(CH ₃)NH ₂
C1	—CH(CH ₃)NHCH ₃

1405-41-0

Definición - Sulfato de Gentamicina es una mezcla de sulfatos de sustancias antibióticas producidas por el crecimiento de *Micromonospora purpurea*. Debe tener una potencia equivalente a no menos de 590 µg de gentamicina por mg, calculada sobre la sustancia seca y debe cumplir con las siguientes especificaciones.

Caracteres generales - Polvo blanco o casi blanco. Fácilmente soluble en agua; insoluble en alcohol, acetona, cloroformo y éter.

Sustancia de referencia - Sulfato de Gentamicina SR-FA.

CONSERVACIÓN

En envases de cierre perfecto.

ENSAYOS

Identificación

A - Absorción infrarroja <460>. *En fase sólida.*

B - Debe responder a los ensayos para *Sulfato* <410>.

Determinación de la rotación óptica <170>

Rotación específica: Entre +107° y +121°.

Solución muestra: 10 mg por ml, en agua.

Determinación del pH <250>

Entre 3,5 y 5,5; determinado sobre una solución 1 en 25.

Determinación del residuo de ignición <270>

No más de 1,0 %.

Pérdida por secado <680>

Secar al vacío a una presión que no exceda los 5 mm Hg, a 110 °C durante 3 horas: no debe perder más de 18,0 % de su peso.

Límite de metanol

Sistema cromatográfico - Emplear un equipo para cromatografía de gases con un detector de ionización a la llama y una columna de 1,5 m × 4 mm con un soporte constituido por un copolímero de etilvinilbenceno y divinilbenceno con un área superficial nominal de 500 a 600 m² por gramo y un diámetro de poro promedio de 0,0075 µm. Mantener la columna a temperatura constante entre 120 y 140 °C y el inyector y el detector a temperatura constante, al menos 50 °C por encima de la temperatura de la columna. Se debe emplear nitrógeno como gas transportador con un caudal entre 30 y 40 ml por minuto.

Solución del estándar interno - Transferir 2,5 ml de alcohol *n*-propílico a un matraz aforado de 500 ml, completar a volumen con agua y mezclar.

Solución estándar - Transferir 1,25 ml de metanol y 1,25 ml de alcohol *n*-propílico a un matraz aforado de 500 ml, completar a volumen con agua y mezclar para obtener una solución que contenga 0,25 % de metanol y 0,25 % de alcohol *n*-propílico.

Solución control - Disolver 500 mg de Sulfato de Gentamicina en 2,0 ml de agua.

Solución muestra - Disolver 500 mg de Sulfato de Gentamicina en 1,0 ml de *Solución del estándar interno*, agregar 1,0 ml de agua y mezclar.

Aptitud del sistema (ver 100. *Cromatografía*) - Cromatografiar la *Solución estándar* y registrar las respuestas de los picos según se indica en *Procedimiento*: la resolución *R* entre los picos de alcohol *n*-propílico y metanol no debe ser menor de 1,0. Cromatografiar la *Solución control* y registrar las respuestas de los picos según se indica en *Procedimiento*: si se observa algún pico a un tiempo de retención similar al de alcohol *n*-propílico, emplear la respuesta de ese pico para corregir la respuesta de los picos de alcohol *n*-propílico en el cromatograma obtenido con la *Solución muestra*.

Procedimiento - Inyectar por separado en el cromatógrafo volúmenes iguales (aproximadamente 2 µl) de la *Solución estándar* y la *Solución muestra*, registrar los cromatogramas y medir las respuestas de los picos de alcohol *n*-propílico y de metanol. Calcular el porcentaje de metanol en la porción de Sulfato de Gentamicina en ensayo, por la fórmula siguiente:

$$1,58(P/M)(R_M/R_E)$$

en la cual P es el porcentaje (v/v) de metanol en la *Solución estándar*, M es la cantidad en g de Sulfato de Gentamicina empleado para preparar la *Solución muestra*, R_M es el cociente entre la respuesta del pico de metanol y la respuesta del pico de alcohol *n*-propílico (corregido, si fuera necesario, restando la respuesta de cualquier pico observado en el cromatograma de la *Solución control* que aparezca al tiempo de retención del pico de alcohol *n*-propílico) en el cromatograma obtenido con la *Solución muestra* y R_E es el cociente entre la respuesta del pico de metanol y la respuesta del pico de alcohol *n*-propílico en el cromatograma obtenido a partir de la *Solución estándar*. No debe contener más de 1,0 % de metanol.

Contenido de gentamicinas

Sistema cromatográfico - Emplear un equipo para cromatografía de líquidos con un detector ultravioleta ajustado a 330 nm y una columna de 10 cm × 5 mm con fase estacionaria constituida por octadecilsilano químicamente unido a partículas porosas de sílice de 5 μm de diámetro. El caudal debe ser aproximadamente 1,5 ml por minuto.

Solución de *o*-ftalaldehído - Disolver 1,0 g de *o*-ftalaldehído en 5 ml de metanol y agregar 95 ml de ácido bórico 0,4 M, ajustado a pH 10,4 con hidróxido de potasio 8 N, y 2 ml de ácido tioglicólico. Ajustar a pH 10,4 con hidróxido de potasio 8 N.

Fase móvil - Mezclar 700 ml de metanol, 250 ml de agua y 50 ml de ácido acético glacial. Disolver 5 g de 1-heptanosulfonato de sodio en esta solución. Hacer los ajustes necesarios (ver *Aptitud del sistema* en 100. *Cromatografía*).

Solución estándar - Preparar una solución de Sulfato de Gentamicina SR-FA en agua de aproximadamente 0,65 mg por ml. Transferir 10 ml de esta solución a un tubo de ensayo, agregar 5 ml de alcohol isopropílico y 4 ml de *Solución de o-ftalaldehído*, mezclar y agregar alcohol isopropílico para obtener 25 ml. Calentar a 60 °C en un baño de agua durante 15 minutos y enfriar.

Solución muestra - Proceder según se indica para *Solución estándar*, empleando Sulfato de Gentamicina.

Aptitud del sistema (ver 100. *Cromatografía*) - Cromatografiar la *Solución estándar* y registrar las respuestas de los picos según se indica en *Procedimiento*: el factor de capacidad determinado para el pico de Gentamicina C_1 debe estar comprendido entre 2 y 7; la eficiencia de la columna determinada para el pico de Gentamicina C_2 no debe ser menor de 1.200 platos teóricos; la resolución R entre los picos de Gentamicina C_1 y Gentamicina C_2 no debe ser menor de 1,25; la desviación estándar relativa

para inyecciones repetidas no debe ser mayor de 2,0 %.

Procedimiento - Inyectar por separado en el cromatógrafo volúmenes iguales (aproximadamente 20 μl) de la *Solución estándar* y la *Solución muestra*, registrar los cromatogramas y medir las respuestas de los picos principales. El orden de elución es: Gentamicina C_1 , Gentamicina C_{1a} , Gentamicina C_{2a} y Gentamicina C_2 . Calcular los porcentajes de Gentamicina C_1 , Gentamicina C_{1a} , Gentamicina C_{2a} y Gentamicina C_2 , en la porción de Sulfato de Gentamicina en ensayo, por la fórmula siguiente:

$$100r_f/r_E$$

en la cual r_f es la respuesta de cada uno de los picos correspondientes a las diferentes gentamicinas y r_E es la suma de las respuestas de los cuatro picos: el contenido de Gentamicina C_1 debe estar comprendido entre 25 y 50 %, el contenido de Gentamicina C_{1a} entre 10 y 35 % y la suma del contenido de Gentamicina C_{2a} y C_2 entre 25 y 55 %.

Ensayo de endotoxinas bacterianas <330>

Cuando en el rótulo se indique que el Sulfato de Gentamicina es estéril, no debe contener más de 0,71 Unidades de Endotoxina por mg de Gentamicina.

Ensayos de esterilidad <370>

Cuando en el rótulo se indique que el Sulfato de Gentamicina es estéril debe cumplir con los requisitos.

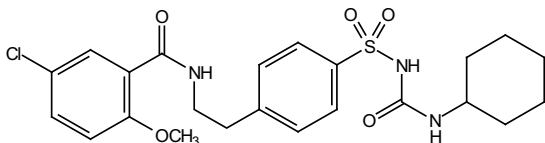
VALORACIÓN

Proceder según se indica en <770>. *Valoración microbiológica de antibióticos*.

ROTULADO

Cuando el Sulfato de Gentamicina esté destinado a la preparación de formas farmacéuticas inyectables, en el rótulo se debe indicar que es estéril.

GLIBENCLAMIDA



$C_{23}H_{28}ClN_3O_5S$ PM: 494,0 10238-21-8

Sinonimia - Gliburida.

Definición - Glibenclamida es 5-Cloro-*N*-[2-[4-[[[(ciclohexilamino)carbonyl]amino]sulfonyl]fenil]etil]-2-metoxibenzamida. Debe contener no menos de 99,0 por ciento y no más de 101,0 por ciento de $C_{23}H_{28}ClN_3O_5S$, calculado sobre la sustancia seca y debe cumplir con las siguientes especificaciones.

Caracteres generales - Polvo cristalino blanco o casi blanco. Se disuelve en soluciones diluidas de hidróxidos alcalinos. Moderadamente soluble en cloruro de metileno; poco soluble en alcohol y metanol; prácticamente insoluble en agua y éter.

Presenta polimorfismo.

Sustancia de referencia - Glibenclamida SR-FA.

CONSERVACIÓN

En envases de cierre perfecto.

ENSAYOS

Identificación

A - Absorción infrarroja <460>. *En suspensión.*

B - Examinar los cromatogramas obtenidos en *Valoración*. El tiempo de retención, relativo al estándar interno, del pico principal en el cromatograma obtenido a partir de la *Preparación muestra* se debe corresponder con el obtenido con la *Preparación estándar*.

Determinación del residuo de ignición <270>

No más de 0,5 %.

Pureza cromatográfica

Sistema cromatográfico - Emplear un equipo para cromatografía de líquidos con un detector ultravioleta ajustado a 254 nm y una columna de 25 cm × 4,6 mm con fase estacionaria constituida por octilsilano unido químicamente a partículas totalmente porosas de sílice de 3 a 10 μm de diámetro. El caudal debe ser aproximadamente 2,0 ml por minuto.

Fase móvil - Disolver 2,6 g de fosfato monobásico de amonio en 450 ml de agua y agregar

550 ml de acetonitrilo. Filtrar y desgasificar. Ajustar a pH $5,25 \pm 0,30$ con ácido fosfórico o hidróxido de sodio. Hacer los ajustes necesarios (ver *Aptitud del sistema* en 100. *Cromatografía*).

Solución muestra - Pesar exactamente alrededor de 35 mg de Glibenclamida, transferir a un matraz aforado de 50 ml, disolver con agitación en una mezcla de acetonitrilo y agua (10:4) y completar a volumen con el mismo solvente.

Aptitud del sistema (ver 100. *Cromatografía*) - Cromatografiar la *Solución muestra* y registrar las respuestas de los picos según se indica en *Procedimiento*: la eficiencia de la columna no debe ser menor de 3.500 platos teóricos.

Procedimiento - Inyectar en el cromatógrafo aproximadamente 20 μl de la *Solución muestra*, registrar el cromatograma y medir las respuestas de los picos principales. Calcular el porcentaje de cada impureza en la porción de Glibenclamida en ensayo, en relación a la suma de las respuestas de todos los picos. No debe contener más de 1,5 % de cualquier impureza que eluya antes que glibenclamida, no debe contener más de 0,5 % de cualquier otra impureza individual y no debe contener más de 2,0 % de impurezas totales.

Límite de metales pesados <590>

Método II. No más de 0,002 %.

Pérdida por secado <680>

Secar a 105 °C durante 6 horas: no debe perder más de 1,0 % de su peso.

VALORACIÓN

Pesar exactamente alrededor de 400 mg de Glibenclamida y disolver en 100 ml de alcohol, calentando suavemente para favorecer la disolución. Agregar 1 ml de fenoltaleína (SR) y titular con hidróxido de sodio 0,1 N (SV) hasta punto final rosado. Realizar una determinación con un blanco y hacer las correcciones necesarias (ver 780. *Volúmetría*). Cada ml de hidróxido de sodio 0,1 N equivale a 49,40 mg de $C_{23}H_{28}ClN_3O_5S$.

GLICERILO, MONOESTEARATO DE

31566-31-1

Sinonimia - Monoestearina.

Definición - Monoestearato de Glicerilo debe contener no menos de 90,0 por ciento de monoglicéridos de ácidos grasos saturados, principalmente monoestearato de glicerilo ($C_{21}H_{42}O_4$) y monopalmitato de glicerilo ($C_{19}H_{38}O_4$), y debe cumplir con las siguientes especificaciones.

Caracteres generales - Sólido blanco o amarillento similar a la cera, que se presenta como gránulos, escamas o polvo. Fotosensible. Soluble en solventes orgánicos como acetona, alcohol, benceno y aceites fijos o minerales. Insoluble en agua, puede dispersarse en agua caliente con la ayuda de una pequeña cantidad de jabón u otro agente tensioactivo adecuado.

[NOTA: Monoestearato de Glicerilo puede contener un antioxidante apropiado].

CONSERVACIÓN

En envases inactínicos de cierre perfecto.

ENSAYOS

Identificación

Punto de fusión <260>. *Método II*. No debe fundir a menos de 55 °C.

Determinación del índice de acidez <480>
No más de 6.

Determinación del índice de hidroxilo <480>
Debe estar comprendido entre 290 y 330.

Determinación del índice de iodo <480>
No más de 3.

Determinación del índice de saponificación <480>
Debe estar comprendido entre 150 y 165.

Determinación del residuo de ignición <270>
No más de 0,5 %.

Límite de metales pesados <590>
Método II. No más de 10 ppm.

Límite de glicerina libre

Sistema cromatográfico - Emplear un equipo para cromatografía de gases equipado con un detector de ionización a la llama y una columna de vidrio borosilicato de 2,4 m × 4 mm recubierta con una fase estacionaria constituida por un com-

puesto de polietilenglicol de alto peso molecular con un ligando diepóxido al 2 % sobre un soporte formado por tierra silicea para cromatografía de gases que ha sido calcinada mezclando diatomea con Na_2CO_3 y calcinada a 900 °C, lavando con ácido y luego con agua hasta neutralidad. Mantener la temperatura de la columna entre 190 y 200 °C, y la temperatura del inyector y del detector a 300 y 310 °C, respectivamente. Se debe emplear helio como gas transportador y el caudal debe ser aproximadamente 70 ml por minuto.

Solución propionizante - Mezclar 10 ml de piridina con 20 ml de anhídrido propiónico.

Solución de estándar interno - Disolver en cloroformo una cantidad exactamente pesada de tributirina para obtener una solución de aproximadamente 0,2 mg por ml.

Solución estándar - Pesar exactamente alrededor de 15 mg de *Glicerina* y 50 mg de tributirina, transferir a un erlenmeyer de 25 ml con tapón de vidrio, agregar 3 ml de *Solución propionizante* y calentar a 75 °C durante 30 minutos. Evaporar con la ayuda de una corriente de nitrógeno a temperatura ambiente, agregar aproximadamente 12 ml de cloroformo y mezclar. Transferir 1 ml de esta mezcla a un recipiente apropiado, diluir con cloroformo hasta aproximadamente 20 ml y mezclar.

Solución muestra - Pesar exactamente 50 g de Monoestearato de Glicerilo, transferir a un erlenmeyer de 25 ml con tapón de vidrio, agregar 5 ml de *Solución de estándar interno* y mezclar. Sumergir el erlenmeyer en un baño de agua a una temperatura comprendida entre 45 y 50 °C, y evaporar el cloroformo con la ayuda de una corriente de nitrógeno. Agregar 3 ml de *Solución propionizante* y calentar a 75 °C durante 30 minutos. Evaporar con la ayuda de una corriente de nitrógeno a temperatura ambiente, agregar 5 ml de cloroformo y mezclar hasta disolver.

Aptitud del sistema (ver 100. *Cromatografía*) - Cromatografiar la *Solución estándar* y registrar las respuestas de los picos según se indica en *Procedimiento*: la resolución *R* entre los picos de glicerina derivatizada y tributirina no debe ser menor de 4,0 y la desviación estándar relativa para el cociente entre las respectivas áreas de los picos para inyecciones repetidas no debe ser mayor de 2 %.

Procedimiento - Inyectar una porción apropiada de *Solución estándar*, registrar los cromatogramas y medir las respuestas de todos los picos. Calcular el factor de respuesta *F* por la fórmula siguiente:

$$(r_A/r_B)(P_G/P_T)$$

en la cual r_A y r_B son las repuestas de los picos de tributirina y tripropionina, respectivamente, y P_G y P_T son los pesos en mg de glicerina y tributirina, respectivamente. Inyectar una porción apropiada de *Solución muestra*, registrar los cromatogramas y medir las repuestas de todos los picos. Calcular la cantidad en porcentaje de glicerina por la fórmula siguiente:

$$100F(r_C/r_D)(P_I/P_M)$$

en la cual r_C y r_D son las repuestas de los picos de tripropionina y tributirina, respectivamente, y P_I y P_M son los pesos en mg de tributirina en 5 ml de *Solución de estándar interno* y de Monoestearato de Glicerilo en la *Solución muestra*. El límite es 1,2 %.

Impurezas orgánicas volátiles <520>

Método II.

VALORACIÓN

Monoglicéridos

Sistema cromatográfico - Emplear un equipo para cromatografía de líquidos con un detector de índice de refracción y una columna de 60 cm × 7,5 mm con fase estacionaria constituida por copolímero rígido, esférico de estireno y divinilbenceno, de 5 µm de diámetro. Mantener la temperatura de la columna y el detector a 40 °C. [NOTA: pueden utilizarse dos o tres columnas de 30 cm × 7,5 mm con la misma fase estacionaria, en lugar de una columna de 60 cm, si se cumplen los requisitos de *Aptitud del sistema*. La temperatura de la columna puede disminuirse a temperatura ambiente, aunque trabajar a 40 °C ofrece mejores condiciones de separación]. El caudal debe ser aproximadamente 1,0 ml por minuto.

Fase móvil - Tetrahidrofurano.

Preparación muestra - Pesar exactamente alrededor de 40 mg de Monoestearato de Glicerilo, transferir a un matraz aforado de 5 ml, completar a volumen con tetrahidrofurano y mezclar.

Aptitud del sistema (ver 100. *Cromatografía*) - Cromatografiar la *Preparación muestra* y registrar las repuestas de los picos según se indica en *Procedimiento*: los tiempos de retención relativos deben ser aproximadamente 0,77 para triglicéridos; 0,81 para diglicéridos; 0,86 para monoglicéridos y 1,0 para glicerina; y la desviación estándar relativa para inyecciones repetidas determinada a partir del pico de monoglicéridos no debe ser mayor de 2,0 %.

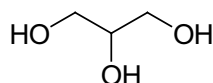
Procedimiento - Inyectar un volumen (aproximadamente 40 µl) de *Preparación muestra*, registrar los cromatogramas y medir las res-

puestas de los picos principales. Calcular la cantidad en porcentaje de monoglicéridos en la porción de Monoestearato de Glicerilo en ensayo por la fórmula siguiente:

$$100(r_M/r_S)$$

en la cual r_M es la respuesta del pico de monoglicéridos y r_S es la suma de las repuestas de todos los picos de glicéridos.

GLICERINA



$C_3H_8O_3$ PM: 92,1 56-81-5

Sinonimia - Glicerol.

Definición - Glicerina es 1,2,3-Propanotriol. Debe contener no menos de 99,0 por ciento y no más de 101,0 por ciento de $C_3H_8O_3$, calculado sobre la sustancia anhidra, y debe cumplir con las siguientes especificaciones.

Caracteres generales - Líquido transparente, incoloro, con consistencia de jarabe. Higroscópico. Sus soluciones son neutras al tornasol. Miscible con agua y alcohol. Insoluble en aceites fijos y volátiles, cloroformo y éter.

Sustancia de referencia - Glicerina SR-FA.

CONSERVACIÓN

En envases de cierre perfecto.

ENSAYOS

Identificación

A - Absorción infrarroja <460>. *En fase sólida*.

B - Diluir una porción de la *Solución muestra* y la *Solución de aptitud del sistema* empleadas en el ensayo *Límite de dietilenglicol y sustancias relacionadas*, con agua y cuantitativamente para obtener sendas soluciones de concentración 0,1 mg por ml y proceder según se indica en *Procedimiento*: el tiempo de retención del pico de Glicerina obtenido a partir de la *Solución muestra diluida* se debe corresponder con el obtenido con la *Solución de aptitud del sistema diluida*.

Color

Transferir una porción de Glicerina a un tubo de comparación de 50 ml y observar el color contra una superficie blanca: no debe ser más oscuro que la de un control preparado diluyendo 0,40 ml de cloruro férrico (SC) a 50 ml con agua.

Determinación de la densidad relativa <160>

No debe ser menor de 1,249.

Determinación de agua <120>

Titulación volumétrica directa. No más de 5,0 %.

Determinación del residuo de ignición <270>

Calentar 50 g de Glicerina en un crisol de por-

celana hasta ignición y dejar calcinar protegido de la corriente de aire. Enfriar, humedecer el residuo obtenido con 0,5 ml de ácido sulfúrico y someter a ignición hasta peso constante: el peso del residuo obtenido no debe ser mayor de 5 mg (0,01 %).

Límite de cloruro y sulfato <560>

Cloruro - Una porción de 7,0 g de Glicerina no debe contener más cloruro que el correspondiente a 0,10 ml de ácido clorhídrico 0,020 N (0,001 %).

Sulfato - Una porción de 10 g de Glicerina no debe contener más sulfato que el correspondiente a 0,20 ml de ácido sulfúrico 0,020 N (aproximadamente 0,002 %).

Límite de metales pesados <590>

Mezclar 4,0 g de Glicerina con 2 ml de ácido clorhídrico 0,1 N y diluir con agua a 25 ml. El límite es 5 ppm.

Límite de compuestos clorados

Pesar exactamente 5 g de Glicerina, transferir a un balón de 100 ml, agregar 15 ml de morfolina y calentar a reflujo durante 3 horas. Enjuagar el condensador con 10 ml de agua recolectando el lavado dentro del balón y acidificar con ácido nítrico. Transferir la solución obtenida a un tubo de comparación, agregar 0,5 ml de nitrato de plata (SR), diluir con agua a 50 ml y mezclar. No se debe observar mayor turbidez que la de un control preparado con 0,20 ml de ácido clorhídrico 0,020 N (0,003 % de Cl) [NOTA: en la preparación del control se debe omitir calentar a reflujo].

Ésteres y ácidos grasos

Mezclar 50 g de Glicerina con 50 ml de agua recientemente hervida y 5 ml de hidróxido de sodio 0,5 N (SV) y calentar a ebullición durante 5 minutos. Enfriar, agregar fenolftaleína (SR) y titular el exceso de hidróxido de sodio con ácido clorhídrico 0,5 N (SV). Realizar una determinación con un blanco y hacer las correcciones necesarias (ver *Titulaciones residuales* en 780. *Volumetría*). No se debe consumir más de 1 ml de hidróxido de sodio 0,5 N.

Impurezas orgánicas volátiles <520>

Método II.

Límite de dietilenglicol y sustancias relacionadas

Sistema cromatográfico - Emplear un equipo para cromatografía de gases equipado con un detector de ionización a la llama y una columna de vidrio de 30 m × 0,53 mm recubierta con una fase estacionaria constituida por una mezcla de 6% de cianopropilfecil polisiloxano y 94 % de dimetil-

propilsiloxano de 3 μm de diámetro con un recubrimiento en el inyector de forma de copa invertida o espiral. Programar la temperatura equilibrando inicialmente la columna a 100 °C hasta el tiempo de inyección, donde se debe incrementar 7,5 ° por minuto hasta 220 ° y mantener durante 4 minutos. La temperatura de inyección y la del detector deben mantenerse a 220 y 250 °C, respectivamente. Se debe emplear helio como gas transportador y la velocidad de flujo debe ser de 38 cm por segundo.

Solución de aptitud del sistema - Preparar una solución de dietilenglicol y Glicerina SR-FA en agua para obtener una solución de aproximadamente 0,5 mg de dietilenglicol y 0,5 mg de Glicerina SR-FA por ml.

Solución estándar - Preparar una solución de dietilenglicol en agua para obtener una solución de aproximadamente 0,05 mg por ml.

Solución muestra - Pesar exactamente alrededor de 5 g de Glicerina, transferir a un matraz aforado de 100 ml, completar a volumen con agua y mezclar.

Aptitud del sistema (ver 100. Cromatografía) - Cromatografiar la *Solución de aptitud del sistema* y registrar las respuestas de los picos según se indica en *Procedimiento*: la resolución R entre los picos de dietilenglicol y Glicerina no debe ser menor de 7,0. Cromatografiar la *Solución estándar* y registrar las respuestas de los picos según se indica en *Procedimiento*: la desviación estándar relativa para inyecciones repetidas no debe ser mayor de 15 %.

Procedimiento - Inyectar por separado volúmenes iguales (aproximadamente 0,5 μl) de Solución estándar y Solución muestra, registrar los cromatogramas y medir las respuestas de todos los picos. Calcular el porcentaje de dietilenglicol en la porción de Glicerina en ensayo por la fórmula siguiente:

$$100(C_E/C_M)(r_E/r_M)$$

en la cual C_E es la concentración en mg por ml de dietilenglicol en la *Solución estándar*, C_M es la concentración en mg por ml de Glicerina en la *Solución muestra* y r_E y r_M son las respuestas de los picos de dietilenglicol obtenidos en la *Solución estándar* y *Solución muestra*, respectivamente. No debe contener más de 0,1 % de dietilenglicol.

Calcular el porcentaje de cualquier otra impureza, a excepción del pico del solvente, en la porción de Glicerina en ensayo por la fórmula siguiente:

$$100(r_I/r_T)$$

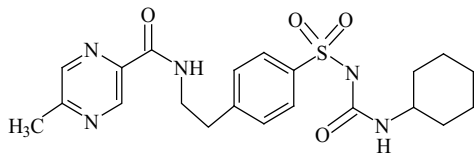
en la cual r_I es la respuesta de cualquier pico individual obtenido a partir de la *Solución muestra* y r_T es la suma de las respuestas de todos los picos obtenidos a partir de la *Solución muestra*. No debe contener más de 0,1 % de cualquier impureza individual a excepción del pico de dietilenglicol y no más de 1,0 % de impurezas totales.

VALORACIÓN

Solución de periodato de sodio - Disolver 60 g de metaperiodato de sodio en suficiente cantidad de agua que contenga 120 ml de ácido sulfúrico y diluir a 1 litro. [NOTA: si la solución obtenida no es límpida, filtrar a través de un filtro de vidrio sinterizado y conservar en envases inactivos con tapón de vidrio.] Evaluar la aptitud de la solución según se indica a continuación. Transferir 10 ml de esta solución a un matraz aforado de 250 ml, completar a volumen con agua y mezclar. Transferir 50 ml de la solución obtenida a una solución de aproximadamente 550 mg de Glicerina en 50 ml de agua. Dejar reposar durante 30 minutos, agregar 5 ml de ácido clorhídrico, 10 ml de ioduro de potasio (SR) y mezclar. Dejar reposar durante 5 minutos, agregar 100 ml de agua y titular con tiosulfato de sodio 0,1 N con agitación constante y agregando 3 ml de almidón (SR) cerca del punto final. Proceder del mismo modo con un blanco preparado del mismo modo pero empleando agua en vez de la solución de Glicerina. La relación del volumen de tiosulfato de sodio 0,1 N consumido para la mezcla Glicerina periodato y el consumido por el blanco debe estar comprendido entre 0,750 y 0,765.

Procedimiento - Pesar exactamente alrededor de 400 mg de Glicerina, transferir a un erlenmeyer, agregar 50 ml de agua y azul de bromotimol (SR), y acidificar con ácido sulfúrico 0,2 N hasta color verde o verde amarillento. Neutralizar con hidróxido de sodio 0,05 N hasta punto final azul, libre de coloración verdosa. Preparar un blanco con 50 ml de agua y neutralizar de la misma manera. Transferir 50 ml de *Solución de periodato de sodio* a sendas soluciones, mezclar, tapar con vidrio de reloj y dejar reposar durante 30 minutos a temperatura ambiente protegidas de la luz. Agregar 10 ml de una mezcla de agua y etilenglicol (50:50) a sendas soluciones, dejar reposar durante 20 minutos y diluir con agua a 300 ml. Titular con hidróxido de sodio 0,1 N (SV) hasta pH $8,1 \pm 0,1$ para la sustancia en ensayo y hasta pH $6,5 \pm 0,1$ para el blanco. Cada ml de hidróxido de sodio 0,1 N, corregido por el blanco, equivale a 9,21 mg de $\text{C}_3\text{H}_8\text{O}_3$.

GLIPIZIDA



$C_{21}H_{27}N_5O_4S$ PM: 445,5 29094-61-9

Definición - Glipizida es *N*-[2-[4-[[[(ciclohexilamino)carbonil]amino]sulfonyl]fenil]etil]-5-metilpirazincarboxamida. Debe contener no menos de 98,0 por ciento y no más de 102,0 por ciento de $C_{21}H_{27}N_5O_4S$, calculado sobre la sustancia seca y debe cumplir con las siguientes especificaciones.

Caracteres generales - Polvo casi blanco. Inodoro. Fácilmente soluble en dimetilformamida; soluble en hidróxido de sodio 0,1 N; insoluble en agua y alcoholes.

Sustancia de referencia - Glizipida SR-FA.

CONSERVACIÓN

En envases inactivos de cierre perfecto.

ENSAYOS

Identificación

A - Absorción infrarroja <460>. *En fase sólida.*

B - Absorción ultravioleta <470>

Solvente: metanol.

Concentración: 20 µg por ml.

C - Examinar los cromatogramas obtenidos en *Valoración*. El tiempo de retención del pico principal en el cromatograma obtenido a partir de la *Preparación muestra* se debe corresponder con el obtenido con la *Preparación estándar*.

Pérdida por secado <680>

Secar al vacío a 100 °C durante 3 horas: no debe perder más de 1,0 % de su peso.

Determinación del residuo de ignición <270>

No más de 0,4 %.

Límite de metales pesados <590>

Método II. No más de 0,005 %.

Impurezas comunes <510>

Solución muestra: Emplear una mezcla de metanol y cloruro de metileno (1:1) como solvente.

Solución estándar A: 0,02 mg por ml de Glipizida SR-FA, empleando una mezcla de metanol y cloruro de metileno (1:1) como solvente.

Solución estándar B: 0,05 mg por ml de Glipizida SR-FA, empleando una mezcla de metanol y cloruro de metileno (1:1) como solvente.

Fase móvil: Tolueno, acetato de etilo y ácido fórmico al 96 % (5:3:2).

Revelador: 1.

Límites: no se deben observar más de tres impurezas en el cromatograma de la *Solución muestra* y ninguna debe ser mayor de 0,5 %.

VALORACIÓN

[NOTA: emplear material de vidrio inactivo].

Sistema cromatográfico - Emplear un equipo para cromatografía de líquidos con un detector ultravioleta ajustado a 225 nm y una columna de 15 cm × 3,9 mm con fase estacionaria constituida por octadecilsilano unido químicamente a partículas totalmente porosas de sílice de 5 µm de diámetro. El caudal debe ser aproximadamente 1,0 ml por minuto.

Solución reguladora de fosfato - Disolver 13,8 g de fosfato monobásico de sodio en agua y diluir a 1 litro con agua. Ajustar a pH de $6,00 \pm 0,05$ con hidróxido de sodio 2,0 N.

Fase móvil - Solución reguladora de fosfato y metanol (55:45). Filtrar y desgasificar. Hacer los ajustes necesarios (ver *Aptitud del sistema* en 100. *Cromatografía*).

Preparación estándar - Disolver una cantidad exactamente pesada de Glipizida SR-FA en metanol y diluir cuantitativamente con metanol para obtener una solución de aproximadamente 0,1 mg por ml. Transferir 25,0 ml de esta solución a un matraz aforado de 50 ml, completar a volumen con *Solución reguladora de fosfato* y mezclar para obtener una solución de aproximadamente 0,05 mg por ml.

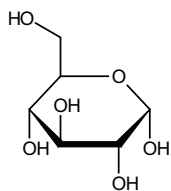
Preparación muestra - Pesar exactamente alrededor de 20 mg de Glipizida, transferir a un matraz aforado de 200 ml, disolver y completar a volumen con metanol. Transferir 25,0 ml de esta solución a un matraz aforado de 50 ml, completar a volumen con *Solución reguladora de fosfato* y mezclar para obtener una solución de aproximadamente 0,05 mg por ml.

Aptitud del sistema (ver 100. *Cromatografía*) - Cromatografiar la *Preparación estándar* y registrar las respuestas de los picos según se indica en *Procedimiento*: la desviación estándar relativa para inyecciones repetidas no debe ser mayor de 1,0 %.

Procedimiento - Inyectar por separado en el cromatógrafo volúmenes iguales (aproximadamente 20 µl) de la *Preparación estándar* y la *Preparación muestra*, registrar los cromatogramas y medir las respuestas de los picos principales. Calcular la

cantidad en mg de $C_{21}H_{27}N_5O_4S$ en la porción de
Glipizida en ensayo.

GLUCOSA



$C_6H_{12}O_6$ PM: 180,2 50-99-7
 $C_6H_{12}O_6 \cdot H_2O$ PM: 198,2 5996-10-1

Sinonimia - Dextrosa.

Definición - Glucosa es D-(+) glucopiranososa. Es anhidra o puede contener una molécula de agua de hidratación. Debe cumplir con las siguientes especificaciones.

Caracteres generales - Polvo cristalino blanco, de sabor dulce. Fácilmente soluble en agua; moderadamente soluble en alcohol.

Sustancia de referencia - Glucosa SR-FA.

CONSERVACIÓN

En envases de cierre perfecto.

ENSAYOS

Identificación

A - Aplicar la siguiente técnica cromatográfica.

Fase estacionaria - Emplear una placa para cromatografía en capa delgada (ver 100. *Cromatografía*) recubierta con gel de sílice para cromatografía, de 0,25 mm de espesor.

Diluyente - Metanol y agua (3:2).

Fase Móvil - 1,2-dicloroetano, ácido acético glacial, metanol y agua (50:25:15:10). [NOTA: medir exactamente los volúmenes, ya que un ligero exceso de agua puede producir turbidez.]

Solución estándar A - Transferir 10 mg de Glucosa SR-FA a un matraz de 20 ml, disolver y completar a volumen con *Diluyente*.

Solución estándar B - Transferir 10 mg de *Fructosa*, 10 mg de Glucosa SR-FA, 10 mg de *Lactosa* y 10 mg de *Sacarosa* a un matraz aforado de 20 ml, disolver y completar a volumen con *Diluyente*.

Solución muestra - Transferir 10 mg de Glucosa a un matraz aforado de 20 ml, disolver y completar a volumen con *Diluyente*.

Revelador - Emplear una solución de 0,5 g de timol en una mezcla de 5 ml de ácido sulfúrico y 95 ml de alcohol.

Procedimiento - Aplicar por separado sobre la placa 2 μ l de la *Solución estándar A* y *B*, y 2 μ l de la *Solución muestra*. Dejar secar las aplicaciones y desarrollar los cromatogramas hasta que el frente

del solvente haya recorrido aproximadamente tres cuartas partes de la longitud de la placa. Secar la placa bajo una corriente de aire caliente, desarrollar nuevamente los cromatogramas con *Fase móvil* renovada y secar la placa bajo una corriente de aire caliente. Pulverizar sobre la placa con *Revelador* y calentar a 130 °C durante 10 minutos: en el cromatograma obtenido a partir de la *Solución muestra*, la mancha principal debe ser similar en color, tamaño y valor de R_f a la obtenida con la *Solución estándar A*. El ensayo sólo es válido si el cromatograma obtenido a partir de la *Solución estándar B* presenta cuatro manchas claramente separadas.

B - Disolver 100 mg de Glucosa en 10 ml de agua, agregar 3 ml de tartrato cúprico alcalino (SR) y calentar: se debe observar un precipitado rojo.

Acidez y alcalinidad

Disolver 6 g de Glucosa en 25 ml de agua libre de dióxido de carbono y agregar 0,3 ml de fenolftaleína (SR1): la solución debe ser incolora y no debe consumir más de 0,15 ml de hidróxido de sodio 0,1 N (SV) para virar el indicador a rosa.

Determinación de la rotación óptica <170>

Rotación específica: entre + 52,5° y + 53,3°, determinada sobre la sustancia en base anhidra.

Solución muestra: pesar exactamente alrededor de 10 g de Glucosa, disolver en 80 ml de agua, agregar 0,2 ml de amoníaco diluido, dejar reposar durante 30 minutos y diluir con agua a 100 ml.

Azúcares extraños, almidón soluble y dextrinas

Disolver 1 g de Glucosa en 30 ml de alcohol al 90 % v/v a ebullición: el aspecto de la solución no debe cambiar al enfriar.

Límite de sulfitos

Solución estándar - Disolver 76 mg de metabisulfito de sodio en agua y diluir a 50 ml con agua. Transferir 5 ml a un matraz aforado de 100 ml y completar a volumen con agua. Transferir 3 ml de esta solución a un matraz aforado de 100 ml, agregar 4 ml de hidróxido de sodio 0,1 N y completar a volumen con agua. A 10 ml de esta solución agregar 1 ml de ácido clorhídrico al 31 %, 2 ml de fucsina decolorada y 2 ml de solución de formaldehído al 0,5 % v/v y dejar reposar durante 30 minutos.

Solución muestra - Disolver 5,0 g de Glucosa en 40 ml de agua, agregar 2 ml de hidróxido de sodio 0,1 N y diluir a 50 ml con agua. A 10 ml de esta solución, agregar 1 ml de solución de ácido clorhídrico al 31 %, 2 ml de fucsina decolorada y 2 ml de solución de formaldehído al 0,5 % v/v y dejar reposar durante 30 minutos.

Procedimiento - Determinar las absorbancias de la *Solución muestra* y la *Solución estándar* (ver

470. *Espectrofotometría ultravioleta y visible*) con un espectrofotómetro ajustado a 583 nm, empleando una solución tratada del mismo modo que la *Solución muestra* pero a partir de 10 ml de agua, como blanco. La absorbancia de la *Solución muestra* no debe ser mayor que la de la *Solución estándar* (15 ppm de SO₂).

Límite de cloruro

Solución muestra - Disolver 10 g de Glucosa en agua y diluir con agua a 100 ml. Diluir 4 ml de la solución anterior a 15 ml con agua.

Procedimiento - A 15 ml de *Solución muestra* agregar 1 ml de ácido nítrico al 12,5 %. Transferir esta mezcla a un tubo de Nessler que contenga 1 ml de nitrato de plata (SR) y proteger de la luz. Proceder del mismo modo con 15 ml de una solución control preparada agregando 5 ml de agua a 10 ml de solución de cloruro (5 ppm) (SL). Luego de 5 minutos, si la *Solución muestra* presenta opalescencia, esta no debe ser más intensa que la del control (125 ppm).

Límite de sulfato

Solución muestra - Disolver 10 g de Glucosa en agua y diluir a 100 ml con agua. Diluir 7,5 ml a 15 ml con agua.

Procedimiento - A 1,5 ml de solución de sulfato (10 ppm) (SL1) agregar 1 ml de cloruro de bario al 25 %, agitar y dejar reposar durante 1 minuto. Agregar 15 ml de *Solución muestra* y 0,5 ml de ácido acético. Proceder del mismo modo con 15 ml de solución de sulfato (10 ppm) (SL) para obtener una solución control. Luego de 5 minutos, si la *Solución muestra* presenta opalescencia, esta no debe ser más intensa que la del control (200 ppm).

Límite de arsénico <540>

Método I. No más de 1 ppm.

Límite de bario

Disolver 10 g de Glucosa en agua y diluir a 100 ml con el mismo solvente. A una porción de 10 ml de esta solución, agregar 1 ml de ácido sulfúrico diluido (*Solución muestra*) y a otra porción igual agregar 1 ml de agua (*Solución blanco*). Luego de 1 hora la *Solución muestra* no debe presentar mayor opalescencia que la *Solución blanco*.

Límite de calcio

Solución muestra - Disolver 10 g de Glucosa en agua y diluir a 100 ml con agua. Diluir 5 ml de la solución anterior a 15 ml con agua.

Procedimiento - A 0,2 ml de solución de calcio (100 ppm) (SL1), agregar 1 ml de oxalato de amonio al 4 %, dejar reposar 1 minuto y agregar una mezcla de 1 ml de ácido acético diluido y 15 ml de *Solución muestra*. Proceder del mismo modo con un control preparado con 10 ml de una solución

de calcio (10 ppm) (SL), 1 ml de ácido acético diluido y 5 ml de agua. Luego de 15 minutos, si la *Solución muestra* presenta opalescencia, esta no debe ser más intensa que la del control (200 ppm).

Límite de metales pesados <590>

Método I. Disolver 4,0 g de Glucosa en agua hasta 25 ml. El límite es 5 ppm.

Determinación de agua <120>

Titulación volumétrica directa. Cuando en el rótulo se indique que Glucosa es anhídrica no debe contener más de 1,0 %, determinado sobre 0,5 g. Cuando en el rótulo se indique que Glucosa es monohidrato debe contener entre 7,0 y 9,5 %, determinado sobre 0,5 g.

Determinación del residuo de ignición <270>

Disolver 5 g de Glucosa en 5 ml de agua, agregar 2 ml de ácido sulfúrico, evaporar a sequedad en un baño de agua y someter a ignición hasta peso constante. De ser necesario, calentar nuevamente con ácido sulfúrico. No debe contener más de 0,1 %.

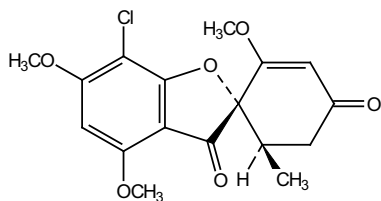
Ensayo de endotoxinas bacterianas <330>

Cuando la Glucosa esté destinada a la preparación de formas farmacéuticas inyectables debe cumplir con los requisitos del ensayo. No debe contener más de 5,0 Unidades de Endotoxinas por g.

ROTULADO

Indicar en el rótulo si la Glucosa es anhídrica o monohidrato. Indicar en el rótulo cuando la Glucosa esté destinada a la preparación de formas farmacéuticas inyectables.

GRISEOFULVINA



$C_{17}H_{17}ClO_6$ PM: 352,8 126-07-8

Definición - Griseofulvina es (1'S-trans)-7-Cloro-2',4,6-trimetoxi-6'-metilespiro[benzofuran-2(3H),1'[2]ciclohexeno]-3,4'-diona. Debe contener no menos de 97,0 por ciento y no más de 102,0 por ciento de $C_{17}H_{17}ClO_6$, calculado sobre la sustancia seca y debe cumplir con las siguientes especificaciones.

Caracteres generales - Polvo blanco o blanco-amarillento, cuyas partículas tienen generalmente un tamaño de 5 μm de diámetro como máximo, aunque en algunos casos pueden sobrepasar los 30 μm . Fácilmente soluble en dimetilformamida y cloruro de etileno; poco soluble en alcohol y metanol; prácticamente insoluble en agua.

Presenta polimorfismo.

Sustancia de referencia - Griseofulvina SR-FA.

CONSERVACIÓN

En envases de cierre perfecto.

ENSAYOS

Identificación

A - Absorción infrarroja <460>. *En suspensión*.

Cristalinidad

Colocar partículas de Griseofulvina en aceite mineral sobre un portaobjetos de vidrio. Examinar la mezcla empleando un microscopio óptico con luz polarizada: las partículas deben presentar birrefringencia y posiciones de extinción cuando se gira la platina del microscopio.

Determinación del punto de fusión <260>

Entre 217 y 224 °C.

Determinación de la rotación óptica <170>

Rotación específica: Entre +348° y +364°.

Solución muestra: 10 mg por ml, en dimetilformamida.

Determinación del residuo de ignición <270>

No más de 0,2 %.

Sustancias relacionadas

Sistema cromatográfico - Emplear un equipo para cromatografía de gases con un detector de ionización a la llama y una columna de vidrio de 100 cm \times 4,6 mm con fase estacionaria constituida por 1 % p/p de poli[(cianopropil)metil][fenilmetil]siloxano sobre un soporte formado por tierra silícea para cromatografía de gases que ha sido calcinada a 900 °C mezclando diatomea con Na_2CO_3 [NOTA: la tierra silícea se lava con ácido y luego con agua hasta neutralidad pero no se lava con bases]. Mantener la columna, el inyector y el detector a 250, 270 y 300 °C, respectivamente. Emplear nitrógeno como gas transportador con un caudal entre 50 y 60 ml por minuto.

Solución del estándar interno - Disolver 200 mg de difenilantraceno en acetona y diluir a 100 ml con el mismo solvente.

Solución estándar - Disolver 5,0 mg de Griseofulvina SR-FA en acetona, agregar 1,0 ml de *Solución del estándar interno* y diluir a 10 ml con acetona.

Solución muestra A - Disolver 100 mg de Griseofulvina en acetona y diluir a 10 ml con el mismo solvente.

Solución muestra B - Disolver 100 mg de Griseofulvina en acetona, agregar 1,0 ml de *Solución del estándar interno* y diluir a 10 ml con el mismo solvente.

Procedimiento - Inyectar por separado en el cromatógrafo volúmenes iguales de la *Solución estándar* y las *Soluciones muestra A* y *B*, registrar los cromatogramas durante tres veces el tiempo de retención del pico de griseofulvina (aproximadamente 11 minutos) y medir las respuestas de todos los picos. En el cromatograma obtenido a partir de la *Solución estándar* determinar la relación entre las respuestas de los picos correspondientes a griseofulvina y al estándar interno. Determinar en el cromatograma obtenido a partir de la *Solución muestra B* la relación entre las respuestas de los picos correspondientes a declorogriseofulvina (cuyo tiempo de retención relativo al pico de griseofulvina es aproximadamente 0,6) y al estándar interno. Determinar la relación entre las respuestas de los picos correspondientes a deshidrogriseofulvina (cuyo tiempo de retención relativo al pico de griseofulvina es aproximadamente 1,4) y al estándar interno. Las relaciones calculadas a partir de la *Solución muestra B* divididas cada una por la relación calculada a partir de la *Solución estándar* deben ser menores de 0,6 para declorogriseofulvina y 0,15 para deshidrogriseofulvina.

Sustancias solubles en éter de petróleo

Agitar 1,0 g de Griseofulvina con 20 ml de éter de petróleo. Calentar a ebullición bajo un conden-

sador a reflujo durante 10 minutos, enfriar, filtrar y lavar con tres porciones de 15 ml de éter de petróleo. Combinar los lavados y el filtrado, evaporar hasta sequedad en un baño de agua y secar entre 100 y 105 °C durante 1 hora: el peso del residuo no debe ser mayor de 2 mg (0,2 %).

Límite de metales pesados <590>

Método II. No más de 0,0025 %.

Pérdida por secado <680>

Secar 1,0 g de Griseofulvina entre 100 y 105 °C: no debe perder más de 1,0 % de su peso.

Impurezas orgánicas volátiles <520>

Método III.

Solvente: dimetilsulfóxido.

Ensayo de toxicidad anormal

Seleccionar cinco ratones sanos, con un peso comprendido entre 17 y 22 g. Administrar a cada uno de ellos, por vía oral, una suspensión que contenga 100 mg de Griseofulvina en un volumen entre 0,5 y 1 ml de agua: no debe morir ningún ratón dentro de las 48 horas de administrada la suspensión.

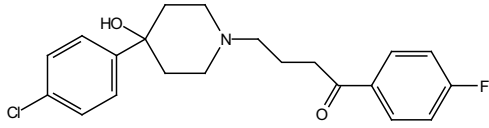
VALORACIÓN

Preparación muestra - Pesar exactamente alrededor de 80,0 mg de Griseofulvina y disolver en 200 ml de alcohol absoluto. Transferir 2 ml de esta solución a un matraz aforado de 100 ml y completar a volumen con alcohol absoluto.

Preparación estándar - Proceder según se indica para *Preparación muestra* empleando Griseofulvina SR-FA

Procedimiento - Determinar las absorbancias de la *Preparación muestra* y la *Preparación estándar*, en celdas de 1 cm, a la longitud de onda de máxima absorción, aproximadamente 291 nm, con un espectrofotómetro, empleando alcohol absoluto como blanco. Calcular el contenido de $C_{17}H_{17}ClO_6$ en la porción de Griseofulvina en ensayo.

HALOPERIDOL



$C_{21}H_{23}ClFNO_2$ PM: 375,9 52-86-8

Definición - Haloperidol es 4-[4-(*p*-Clorofenil)-4-hidroxipiperidino]-4'-fluorobutirofenona. Debe contener no menos de 98,0 por ciento y no más de 102,0 por ciento de $C_{21}H_{23}ClFNO_2$, calculado sobre la sustancia seca y debe cumplir con las siguientes especificaciones.

Caracteres generales - Polvo microcristalino o amorfo, blanco a débilmente amarillento. Sus soluciones saturadas son neutras al tornasol. Soluble en cloroformo; moderadamente soluble en alcohol; poco soluble en éter; prácticamente insoluble en agua.

Sustancia de referencia - Haloperidol SR-FA.

CONSERVACIÓN

En envases inactivos de cierre perfecto.

ENSAYOS

Identificación

A - Absorción Infrarroja <460>. *En fase sólida.*

B - Absorción Ultravioleta <470>

Solvente: ácido clorhídrico 0,1 N y alcohol isopropílico (1 en 9).

Concentración: 20 μg por ml.

Las absorptividades a 245 nm, calculadas sobre la sustancia seca, no deben diferir en más de 3,0 %.

Determinación del punto de fusión <260>

Entre 149 y 155 °C, determinado luego de secar al vacío a 60 °C durante 3 horas.

Determinación del residuo de ignición <270>

No más de 0,1 %.

Límite de 4,4'-bis[4-(*p*-clorofenil)-4-hidroxipiperidino]-butirofenona

Transferir 50,0 mg de Haloperidol a un matraz aforado de 50 ml, disolver en una mezcla de ácido clorhídrico 0,1 N y alcohol isopropílico (1 en 9) y completar a volumen con la misma mezcla de solventes. Determinar la absorbancia de esta solución (ver 470. *Espectrofotometría ultravioleta y visible*) a la longitud de onda de máxima absorción, aproximadamente 335 nm, con un espectrofotómetro, empleando una mezcla de ácido clorhídrico 0,1 N y alcohol isopropílico (1 en 9) como blanco.

La absorbancia de la solución no debe ser mayor de 0,30.

Pérdida por secado <680>

Secar al vacío a 60 °C durante 3 horas: no debe perder más de 0,5 % de su peso.

Impurezas orgánicas volátiles <520>

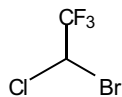
Método III.

Solvente: dimetilsulfóxido.

VALORACIÓN

Pesar exactamente alrededor de 125 mg de Haloperidol, disolver en 25 ml de ácido acético glacial, agregar 3 gotas de *p*-naftolbenceína (SR) y titular con ácido perclórico 0,05 N (SV). Realizar una determinación con un blanco y hacer las correcciones necesarias (ver 780. *Volumetría*). Cada ml de ácido perclórico 0,05 N equivale a 18,79 mg de $C_{21}H_{23}ClFNO_2$.

HALOTANO



$C_2HBrClF_3$ PM: 197,4 151-67--7

Definición - Halotano es 2-Bromo-2-cloro-1,1,1-trifluoroetano. Debe contener no menos de 0,008 por ciento y no más de 0,012 por ciento de timol, en peso, como estabilizante.

Caracteres generales - Líquido denso, incoloro, no inflamable. Miscible con aceites fijos, alcohol, cloroformo y éter; poco soluble en agua.

Sustancia de referencia - Halotano SR-FA.

CONSERVACIÓN

En envases inactínicos de cierre perfecto, preferentemente de vidrio. Evitar la exposición al calor excesivo y dispensarlo únicamente en el envase original.

ENSAYOS

Identificación

Absorción infrarroja <460>. *En solución.*

Solvente: disulfuro de carbono.

Concentración: 1 en 25.

Determinación de la densidad relativa <160>

Entre 1,872 y 1,877, a 20 °C.

Determinación del intervalo de destilación <240>

Método II. No menos de 95 % destila en un intervalo de 1 °C, entre 49 y 51 °C y no menos de 100 % destila entre 49 y 51 °C, aplicar un factor de corrección de 0,040 °C por mm Hg según sea necesario.

Determinación del índice de refracción <230>

Entre 1,369 y 1,371, a 20° C.

Acidez o alcalinidad

Agitar 20 ml de Halotano con 20 ml de agua libre de dióxido de carbono, durante 3 minutos y dejar que las fases se separen: la fase acuosa no debe requerir más de 0,1 ml de hidróxido de sodio 0,010 N o no más de 0,6 ml de ácido clorhídrico 0,010 N para la neutralización, emplear púrpura de bromocresol (SR) como indicador.

Determinación de agua <120>

Titulación volumétrica directa. No más de 0,03 %.

Límite de residuo no volátil

Evaporar a sequedad 50 ml de Halotano en una cápsula previamente pesada sobre un baño de vapor y secar el residuo a 105 °C durante 2 horas: el peso del residuo no debe ser mayor de 1 mg.

Cloruro y bromuro

Agitar 25 ml de Halotano con 25 ml de agua durante 5 minutos y dejar que las fases se separen completamente. A 10 ml de la fase acuosa, agregar 1 gota de ácido nítrico y 5 gotas de nitrato de plata (SR): no se debe producir opalescencia.

Contenido de timol

Solución estándar de timol - Preparar una solución en hidróxido de sodio 0,25 N de aproximadamente 0,1 mg de timol por ml.

Solución reguladora - Emplear solución reguladora alcalina de borato de pH 8,0 (ver *Soluciones reguladoras* en *Soluciones*).

Solución de clorimida - Disolver 100 mg de 2,6-dibromoquinona-clorimida en 25 ml de alcohol absoluto. [NOTA: preparar esta solución en el momento de su uso.]

Curva estándar de timol - Transferir a tres matraces aforados de 100 ml, 1,0; 3,0 y 5,0 ml, respectivamente, de *Solución estándar de timol* y agregar hidróxido de sodio 0,25 N para obtener un volumen final de 5,0 ml. Transferir 5,0 ml de hidróxido de sodio 0,25 N a un cuarto matraz para preparar el blanco. A cada matraz, agregar 10 ml de *Solución reguladora*, mezclar agitando por rotación suavemente y agregar 1 ml de *Solución de clorimida*. Dejar en reposo durante 15 minutos exactamente medidos, agregar 3 ml de hidróxido de sodio 0,25 N a cada matraz y completar a volumen con agua. Con un espectrofotómetro, medir las absorbancias de las soluciones que contienen timol contra el blanco a 590 nm. Graficar y calcular la ecuación de la recta que mejor ajuste.

Procedimiento - Pesar exactamente alrededor de 2 ml de Halotano, transferir a un matraz aforado de 100 ml que contenga 5 ml de hidróxido de sodio 0,25 N y mezclar por rotación suave. Evaporar el Halotano con ayuda de una corriente de nitrógeno y agregar 10 ml de *Solución reguladora* y 1 ml de la *Solución de clorimida*. Agitar por rotación suavemente, dejar en reposo durante 15 minutos exactamente medidos, agregar 3 ml de hidróxido de sodio 0,25 N y completar a volumen con agua. Medir la absorbancia de la solución resultante y a partir de la ecuación obtenida en *Curva estándar de timol*, calcular el porcentaje de timol en la porción de Halotano en ensayo.

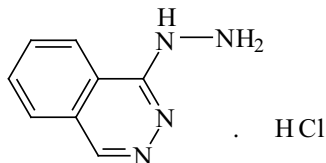
Pureza cromatográfica

Sistema cromatográfico - Emplear un equipo para cromatografía de gases con un detector de ionización a la llama y una columna de acero inoxidable de $3\text{ m} \times 2\text{ mm}$ con 20 % de fase constituida por ftalato de diisodécilo sobre un soporte constituido por tierra silícea para cromatografía de gases que ha sido calcinada a $900\text{ }^{\circ}\text{C}$ mezclando diatomeas con Na_2CO_3 [NOTA: la tierra silícea se lava con ácido y luego se lava con base. La tierra silícea puede ser silanizada al tratarla con un agente como dimetildiclorosilano para bloquear los grupos silanos superficiales]. Emplear nitrógeno como gas transportador con un caudal de aproximadamente 15 ml por minuto. Mantener la columna a $60\text{ }^{\circ}\text{C}$, el inyector y el detector aproximadamente a $200\text{ }^{\circ}\text{C}$. Los tiempos de retención deben ser aproximadamente, 5 minutos para 1,1,2-tricloro-1,2,2-trifluoroetano y 13 minutos para halotano.

Preparación estándar - Transferir $1,0\text{ }\mu\text{l}$ de 1,1,2-tricloro-1,2,2-trifluoroetano a $20,0\text{ ml}$ de la muestra.

Procedimiento - Inyectar por separado en el cromatógrafo volúmenes iguales (aproximadamente $2\text{ }\mu\text{l}$) de la *Preparación estándar* y de Halotano, registrar los cromatogramas y medir las respuestas de los picos. A excepción del pico de halotano, la respuesta total de todos los picos obtenidos a partir de la muestra no debe ser mayor a la respuesta debida al 1,1,2-tricloro-1,2,2-trifluoroetano agregado a la *Preparación estándar* (0,005 %).

HIDRALAZINA, CLORHIDRATO DE



$C_8H_8N_4 \cdot HCl$ PM: 196,64 304-20-1

Definición - Clorhidrato de Hidralazina es Clorhidrato de 1(2*H*)-ftalazinona hidrazona. Debe contener no menos de 98,0 por ciento y no más de 102,0 por ciento de $C_8H_8N_4 \cdot HCl$, calculado sobre la sustancia seca y debe cumplir con las siguientes especificaciones.

Caracteres generales - Polvo blanco o casi blanco. Funde aproximadamente a 275 °C, con descomposición. Soluble en agua; poco soluble en alcohol; muy poco soluble en éter.

Sustancia de referencia - Clorhidrato de Hidralazina SR-FA.

CONSERVACIÓN

En envases inactínicos de cierre perfecto.

ENSAYOS

Identificación

A - Absorción Infrarroja <460>. *En suspensión.*

B - Absorción Ultravioleta <470>

Solvente: agua.

Concentración: 1 en 100.000.

Las absorptividades a 260 nm, calculadas sobre la sustancia seca, no deben diferir en más de 3,0 %.

C - Una solución de Clorhidrato de Hidralazina 1 en 4000 debe responder a los ensayos para *Cloruro* <410>.

Determinación del pH <250>

Entre 3,5 y 4,2; determinado sobre una solución 1 en 50.

Pérdida por secado <680>

Secar a 110 °C durante 15 horas; no debe perder más de 0,5 % de su peso.

Determinación del residuo de ignición <270>

No más de 0,1 %.

Sustancias insolubles en agua

Transferir 2,0 g de Clorhidrato de Hidralazina a un erlenmeyer de 250 ml, agregar 100 ml de agua y agitar durante aproximadamente 30 minutos. Filtrar a través de un crisol de vidrio sinterizado previamente pesado, transfiriendo cuantitativamente el contenido del erlenmeyer. Lavar el residuo con tres porciones de 10 ml de agua, secar a 105 °C durante

3 horas, enfriar y pesar: el peso del residuo no debe ser mayor de 10 mg (0,5 %).

Límites de metales pesados <590>

Método II. No más de 0,002 %.

Límite de hidracina

Fase estacionaria - Emplear una placa para cromatografía en capa delgada (ver 100. *Cromatografía*) recubierta con gel de sílice para cromatografía de 0,25 mm de espesor.

Fase móvil - Alcohol y tolueno (10:90).

Solución de Salicilaldehído en metanol - Preparar una solución de salicilaldehído en metanol que contenga 150 mg por ml.

Solución de metabisulfito de sodio - Preparar una solución de metabisulfito de sodio que contenga 200 mg por ml.

Solución muestra - Disolver 0,12 g de Clorhidrato de Hidralazina en 4 ml de agua, agregar 4 ml de *Solución de Salicilaldehído en metanol* y 0,2 ml de ácido clorhídrico y mezclar. Dejar en reposo durante 2 a 4 horas a una temperatura inferior a 25 °C, hasta que el precipitado formado sedimente. Agregar 4 ml de tolueno, mezclar y centrifugar. Transferir la fase superior a una ampolla de decantación, extraer con dos porciones de 20 ml de *Solución de metabisulfito de sodio* y con dos porciones de 50 ml de agua. La fase superior constituye la *Solución muestra*.

Solución estándar A - Disolver 12 mg de Sulfato de hidracina en una solución de ácido clorhídrico 20 % P/V y diluir a 100 ml con el mismo ácido. Transferir 1 ml de esta solución a un matraz aforado de 100 ml y completar a volumen con ácido clorhídrico 20 % P/V.

Solución estándar B - Preparar en el mismo momento y de la misma manera que la *Solución muestra* a partir de 1 ml de la *Solución estándar A* y 3 ml de agua.

Procedimiento - Aplicar por separado sobre la placa 20 µl de la *Solución muestra* y 20 µl de la *Solución estándar B*. Dejar secar las aplicaciones y desarrollar los cromatogramas hasta que el frente del solvente haya recorrido aproximadamente la mitad de la longitud de la placa. Retirar la placa de la cámara, marcar el frente del solvente y dejar secar al aire. Examinar bajo luz ultravioleta a 365 nm: ninguna mancha en el cromatograma obtenido a partir de la *Solución muestra* debe ser mayor en tamaño e intensidad a la mancha principal obtenida con la *Solución estándar B* (10 ppm).

Pureza cromatográfica

Sistema cromatográfico - Emplear un equipo para cromatografía de líquidos con un detector ultravioleta ajustado a 230 nm y una columna de

25 cm × 4,0 mm con fase estacionaria constituida por grupos nitrilo químicamente unido a partículas de sílice porosa de 10 µm de diámetro. El caudal debe ser aproximadamente 1,0 ml por minuto.

Fase móvil - Disolver 1,44 g de dodecilsulfato de sodio y 0,75 g de bromuro de tetrabutilamonio en 770 ml de agua, y agregar 230 ml de acetonitrilo. Ajustar a pH 3,0 con Ácido sulfúrico 0,1 N si fuera necesario (ver *Aptitud del sistema* en 100. *Cromatografía*).

Solución muestra - Pesar exactamente alrededor de 25 mg de Clorhidrato de Hidralazina, transferir a un matraz aforado de 50 ml. Disolver y completar a volumen con *Fase móvil*.

Solución estándar A - Transferir 1 ml de *Solución muestra* a un matraz aforado de 100 ml, disolver y completar a volumen con *Fase móvil*.

Solución estándar B - Transferir 10 ml de *Solución estándar A* a un matraz aforado de 50 ml, disolver y completar a volumen con *Fase móvil*.

Solución estándar C - Disolver 25 mg de ftalazina en *Fase móvil* y diluir a 50 ml con el mismo solvente. Transferir 4 ml de esta solución a un matraz aforado de 100 ml y completar a volumen con *Fase móvil*.

Solución de resolución - Transferir 4 ml de *Solución muestra* y 10 ml de *Solución estándar C* a un matraz aforado de 100 ml y completar a volumen con *Fase móvil*.

Aptitud del sistema (ver 100. *Cromatografía*) - Cromatografiar la *Solución de resolución* y registrar las respuestas de los picos según se indica en *Pro-*

cedimiento: la resolución *R* entre los picos de hidralazina y ftalazina no debe ser menor de 2,5. Cromatografiar la *Solución estándar B* y registrar la respuesta de los picos según se indica en *Procedimiento*: la relación señal-ruido para el pico principal no debe ser menor de 3.

Procedimiento - Inyectar por separado en el cromatógrafo volúmenes iguales (aproximadamente 20 µl) de la *Solución muestra* y la *Solución estándar B*, registrar los cromatogramas durante al menos tres veces el tiempo de retención de clorhidrato de hidralazina y medir la respuesta de todos los picos. A excepción del pico principal, en el cromatograma obtenido a partir de la *Solución muestra* la respuesta de ningún pico debe ser mayor que el pico principal en el cromatograma obtenido con la *Solución estándar B* (0,2 %).

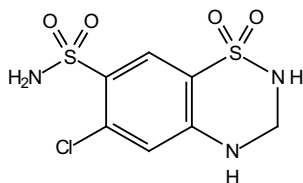
Impurezas orgánicas volátiles <520>

Método I. Debe cumplir con los requisitos.

VALORACIÓN

Pesar exactamente alrededor de 80 mg de Clorhidrato de Hidralazina y disolver en 25 ml de agua. Agregar 35 ml de ácido clorhídrico y titular con iodato de potasio 0,05 M, determinando el punto final potenciométricamente. Realizar una determinación con un blanco y hacer las correcciones necesarias (ver 780. *Volumetría*). Cada ml de iodato de potasio 0,05 M equivale a 9,832 mg de $C_8H_8N_4 \cdot HCl$.

HIDROCLOROTIAZIDA



C₇H₈ClN₃O₄S₂ PM: 297,7 58-93-5

Definición - Hidroclorotiazida es 6-Cloro-3,4-dihidro-2H-1,2,4-benzotiazina-7-sulfonamida-1,1-dióxido. Debe contener no menos de 98,0 por ciento y no más de 102,0 por ciento de C₇H₈ClN₃O₄S₂, calculado sobre la sustancia seca y debe cumplir con las siguientes especificaciones.

Caracteres generales - Polvo cristalino blanco o casi blanco, inodoro. Fácilmente soluble en solución de hidróxido de sodio, *n*-butilamina y dimetilformamida; moderadamente soluble en metanol; poco soluble en agua; insoluble en éter, cloroformo y en ácidos minerales diluidos.

Sustancia de referencia - Hidroclorotiazida SR-FA.

CONSERVACIÓN

En envases bien cerrados.

ENSAYOS

Identificación

A - Absorción infrarroja <460>. *En fase sólida.* La mezcla de bromuro de potasio e Hidroclorotiazida se debe calentar previamente a 105 °C durante 2 horas.

B - Absorción ultravioleta <470>

Solvente: metanol.

Concentración: 10 µg por ml.

Determinación del residuo de ignición <270>

No más de 0,1 %.

Límite de cloruro y sulfato <560>

Cloruro - Agitar 0,50 g de Hidroclorotiazida con 40 ml de agua durante 5 minutos y filtrar: el filtrado no debe presentar más cloruro que el que corresponde a 0,25 ml de ácido clorhídrico 0,020 N (0,035 %).

Límite de Selenio <610>

No más de 0,003 %, empleando 200 mg.

Límite de metales pesados <590>

Método II. No más de 0,001 %.

Pureza cromatográfica

Sistema cromatográfico - Emplear un equipo para cromatografía de líquidos equipado con un

detector ultravioleta ajustado a 224 nm y una columna de 10 cm × 4,6 mm con fase estacionaria constituida por octadecilsilano químicamente unido a partículas porosas de sílice de 3 µm de diámetro. El caudal debe ser aproximadamente 0,8 ml por minuto.

Solución reguladora de fosfato de sodio - Disolver una porción de fosfato monobásico de sodio en agua para obtener una solución de aproximadamente 38,5 g por litro. Ajustar a pH 3,2 ± 0,1 con ácido fosfórico diluido. Transferir 100 ml de esta solución a un matraz aforado de 2 litros, completar a volumen con agua y filtrar.

Solución A - Solución reguladora de fosfato de sodio, metanol y tetrahidrofurano (94:6:1). Desgasificar.

Solución B - Solución reguladora de fosfato de sodio, metanol y tetrahidrofurano (50:50:5). Desgasificar.

Fase móvil - Emplear mezclas variables de *Solución A* y *Solución B*, según se indica a continuación. Hacer los ajustes necesarios (ver *Aptitud del sistema en 100. Cromatografía*).

Tiempo (minutos)	Solución A (%)	Solución B (%)	Etapas
0-17	100→55	0→45	Gradiente lineal
17-30	55	45	isocrático
30-35	55→100	45→0	Gradiente lineal
35-50	100	0	isocrático

Diluyente 1 - Acetonitrilo y metanol (50:50).

Diluyente 2 - Transferir 50 ml de *Diluyente 1* a un matraz aforado de 200 ml y completar a volumen con *Solución reguladora de fosfato de sodio*.

Solución muestra - Pesar exactamente alrededor de 15 mg de Hidroclorotiazida, transferir a un matraz aforado de 10 ml, disolver en 2,5 ml de *Diluyente 1*, sonicando si fuera necesario, y completar a volumen con *Solución reguladora de fosfato de sodio*.

Solución estándar A - Transferir 15 mg de Hidroclorotiazida SR-FA y 15 mg de *Clorotiazida* a un matraz aforado de 100 ml, disolver en 25 ml de *Diluyente 1*, sonicando si fuera necesario, y completar a volumen con *Solución reguladora de fosfato de sodio*. Transferir 5 ml de esta solución a un matraz aforado de 100 ml y completar a volumen con *Diluyente 2*.

Solución estándar B - Transferir 1,0 ml de *Solución muestra* a un matraz aforado de 50 ml y completar a volumen con *Diluyente 1*. Diluir 5,0 ml de esta solución a 20 ml con *Diluyente 2*.

Aptitud del sistema (ver 100. *Cromatografía*) - Cromatografiar la *Solución estándar A* y registrar las respuestas de los picos según se indica en *Procedimiento*: la resolución *R* entre los picos de hidroc lorotiazida y de clorotiazida no debe ser menor de 2,5.

Procedimiento - Inyectar por separado en el cromatógrafo volúmenes iguales (aproximadamente 10 µl) de la *Solución muestra* y las *Soluciones estándar B*, registrar los cromatogramas y medir las respuestas de todos los picos; los tiempos de retención deben ser aproximadamente 7 minutos para clorotiazida y 8 minutos para hidroc lorotiazida. Calcular el porcentaje de cada impureza individual en la porción de la Hidroc lorotiazida en ensayo, relacionando las respuestas de los picos de cada impureza obtenido con la *Solución muestra* y la respuesta del pico principal obtenido con la *Solución estándar B*. No debe contener más de 0,5 % y no más de 1,0 % de impurezas totales. Ignorar cualquier pico con una respuesta menor a 0,1 veces la respuesta del pico principal en el cromatograma obtenido con la *Solución estándar B* (0,05 %).

Pérdida por secado <680>

Secar a 105 °C durante 1 hora: no debe perder más de 0,5 % de su peso.

Impurezas orgánicas volátiles <520>

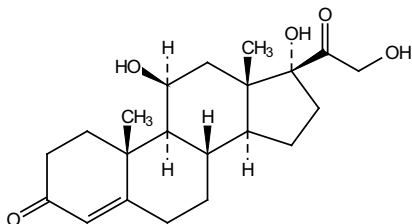
Método III.

Solvente: dimetilsulfóxido.

VALORACIÓN

Pesar exactamente alrededor de 120 mg de Hidroc lorotiazida y disolver en 50 ml de dimetilsulfóxido, calentando si fuera necesario. Titular con hidróxido de tetrabutilamonio 0,1 N en 2-propanol (SV), determinando el punto final potenciométricamente. Realizar la corrección con un blanco y hacer las correcciones necesarias. Ver 780. *Volumetría*. Cada ml de hidróxido de tetrabutilamonio 0,1 N en 2-propanol equivale a 14,88 mg de $C_7H_8ClN_3O_4S_2$.

HIDROCORTISONA



$C_{21}H_{30}O_5$ PM: 362,5 50-23-7

Definición - Hidrocortisona es (11 β),17, 21-Trihidroxi-pregn-4-eno-3,20-diona. Debe contener no menos de 97,0 por ciento y no más de 102,0 por ciento de $C_{21}H_{30}O_5$, calculado sobre la sustancia seca y debe cumplir con las siguientes especificaciones.

Caracteres generales - Polvo cristalino blanco o casi blanco, inodoro. Funde aproximadamente a 215 °C, con descomposición. Moderadamente soluble en acetona y alcohol; poco soluble en cloroformo; muy poco soluble en agua y éter.

Presenta polimorfismo.

Sustancia de referencia - Hidrocortisona SR-FA.

CONSERVACIÓN

En envases bien cerrados.

ENSAYOS

Identificación

A - Absorción infrarroja <460>. *En suspensión.*

B - Absorción ultravioleta <470>

Solvente: metanol.

Concentración: 10 μ g por ml.

Las absorptividades a 242 nm, calculadas sobre la sustancia seca, no deben diferir en más de 2,5 %.

Determinación de rotación óptica <170>

Rotación específica: Entre + 150° y + 156°.

Solución muestra: 10 mg por ml, en dioxano.

Determinación del residuo de ignición <270>

Inapreciable, determinado sobre 100 mg.

Pureza cromatográfica

Sistema cromatográfico y Fase móvil - Proceder según se indica en *Valoración*.

Solución muestra - Pesar exactamente alrededor de 25 mg de Hidrocortisona, transferir a un matraz aforado de 10 ml y disolver en 2 ml de tetrahidrofurano. Completar a volumen con agua para obtener

una solución de aproximadamente 2,5 mg por ml y homogeneizar.

Solución estándar - Diluir 1 ml de *Solución muestra* a 100 ml con *Fase móvil*.

Solución de resolución - Disolver cantidades exactamente pesadas de Hidrocortisona SR-FA y *Prednisolona* en *Fase móvil* para obtener una solución de aproximadamente 20 μ g de cada una por ml.

Aptitud del sistema (ver 100. *Cromatografía*) - Cromatografiar la *Solución de resolución* y registrar las respuestas de los picos según se indica en *Procedimiento*: los tiempos de retención relativos deben ser aproximadamente 1,0 para prednisolona y 1,5 para hidrocortisona; la resolución *R* entre los picos de hidrocortisona y del estándar interno no debe ser menor de 2,2.

Procedimiento - Inyectar por separado en el cromatógrafo volúmenes iguales (aproximadamente 20 μ l) de la *Solución estándar*, la *Solución muestra*, la *Solución de resolución* y *Fase móvil* como blanco, registrar los cromatogramas y medir las respuestas de todos los picos. Cromatografiar la *Solución muestra* durante aproximadamente cuatro veces el tiempo de retención del pico principal. A excepción del pico principal en el cromatograma obtenido a partir de la *Solución muestra*, la respuesta de ningún pico debe ser mayor que la mitad del pico principal obtenido con la *Solución estándar* (0,5 %) y la suma de las respuestas de todos los picos, a excepción del pico principal, no debe ser mayor que 1,5 veces la respuesta del pico principal obtenido con la *Solución estándar* (1,5 %). Ignorar la respuesta de cualquier pico en el cromatograma obtenido a partir del blanco y cualquier pico con una respuesta menor de 0,05 veces la respuesta del pico principal obtenido con la *Solución estándar*.

Pérdida por secado <680>

Secar a 105 °C durante 3 horas: no debe perder más de 1,0 % de su peso.

Impurezas orgánicas volátiles <520>

Método II.

VALORACIÓN

Sistema cromatográfico - Emplear un equipo para cromatografía de líquidos con un detector ultravioleta ajustado a 254 nm y una columna de 25 cm \times 4,6 mm con fase estacionaria constituida por partículas de octadecilsilano totalmente ligada, de 5 μ m de diámetro. Mantener la columna aproximadamente a 45 °C. El caudal debe ser aproximadamente 1,0 ml por minuto.

Fase móvil - Transferir 220 ml de tetrahidrofurano a un matraz de 1 litro, agregar 700 ml de agua, mezclar y dejar equilibrar. Completar a volumen

con agua y mezclar nuevamente. Filtrar y desgasi-
ficar. Hacer los ajustes necesarios (ver *Aptitud del
sistema en 100. Cromatografía*).

Preparación estándar - Disolver una cantidad
exactamente pesada de Hidrocortisona SR-FA en
metanol para obtener una solución de aproximada-
mente 0,1 mg por ml.

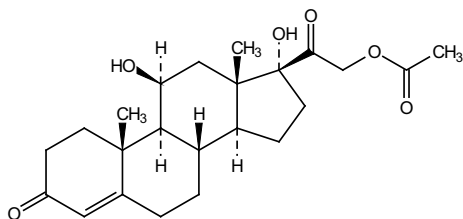
Preparación muestra - Disolver una cantidad
exactamente pesada de Hidrocortisona en metanol
para obtener una solución de aproximadamente
0,1 mg por ml.

Solución de resolución - Disolver cantidades
exactamente pesadas de Hidrocortisona SR-FA y
Prednisolona en metanol para obtener una solución
de aproximadamente 20 µg de cada una por ml.

Aptitud del sistema (ver *100. Cromatografía*) -
Cromatografiar la *Solución de resolución* y registrar
las respuestas de los picos según se indica en *Pro-
cedimiento*: la resolución *R* entre los picos de hidro-
cortisona y prednisolona no debe ser menor de 2,2;
la desviación estándar relativa para inyecciones
repetidas no debe ser mayor de 2,0 %.

Procedimiento - Inyectar por separado en el
cromatógrafo volúmenes iguales de la *Preparación
estándar* y la *Preparación muestra*, registrar los
cromatogramas y medir las respuestas de los picos
principales. Calcular la cantidad en mg de
 $C_{21}H_{30}O_5$ en la porción de Hidrocortisona en ensa-
yo.

HIDROCORTISONA, ACETATO DE



$C_{23}H_{32}O_6$

PM: 404,5

50-03-3

Definición - Acetato de Hidrocortisona es (11 β)-21-(Acetiloxi)-11,17-dihidroxi-pregn-4-eno-3,20-diona. Debe contener no menos de 97,0 por ciento y no más de 102,0 por ciento de $C_{23}H_{32}O_6$, calculado sobre la sustancia seca y debe cumplir con las siguientes especificaciones.

Caracteres generales - Polvo cristalino blanco o casi blanco. Inodoro. Funde aproximadamente a 220 °C, con descomposición. Poco soluble en alcohol y cloroformo; insoluble en agua.

Sustancia de referencia - Acetato de Hidrocortisona SR-FA.

CONSERVACIÓN

En envases inactínicos bien cerrados.

ENSAYOS

Identificación

A - Absorción infrarroja <460>. *En suspensión*.

B - Absorción ultravioleta <470>

Solvente: metanol.

Concentración: 10 μ g por ml.

Las absorptividades a 242 nm, calculadas sobre la sustancia seca, no deben diferir en más de 2,5 %.

Determinación de la rotación óptica <170>

Rotación específica: Entre +158° y +165°.

Solución muestra: 5 mg por ml, en dioxano.

Determinación del residuo de ignición <270>

Inapreciable, determinado sobre 100 mg.

Pureza cromatográfica

Sistema cromatográfico - Emplear un equipo para cromatografía de líquidos con un detector ultravioleta ajustado a 254 nm y una columna de 15 cm \times 4,6 mm con fase estacionaria constituida por octadecilsilano químicamente unido a partículas porosas de sílice de 3 μ m de diámetro. El caudal debe ser aproximadamente 1 ml por minuto. El

cromatógrafo se debe programar del siguiente modo:

Tiempo (minutos)	Solución A (%)	Solución B (%)	Etapas
0-5	90	10	Isocrático
5-25	90 \rightarrow 10	10 \rightarrow 90	Gradiente lineal
25-30	10	90	Isocrático
30-35	10 \rightarrow 90	90 \rightarrow 10	Gradiente lineal
35-40	90	10	Reequilibración

Solución A - Agua y acetonitrilo (80:20). Filtrar y desgasificar.

Solución B - Acetonitrilo y agua (70:30). Filtrar y desgasificar.

Fase móvil - Emplear mezclas de *Solución A* y *Solución B* según se indica en *Sistema cromatográfico*. Hacer los ajustes necesarios (ver *Aptitud del sistema en 100. Cromatografía*).

Diluyente - Acetonitrilo, agua y ácido acético glacial (700:300:1).

Solución estándar - Disolver una cantidad exactamente pesada de Acetato de Hidrocortisona SR-FA en *Diluyente* y diluir cuantitativamente y en etapas, si fuera necesario, con *Diluyente* para obtener una solución de aproximadamente 5 μ g por ml.

Solución muestra - Pesar exactamente alrededor de 10 mg de Acetato de Hidrocortisona, transferir a un matraz aforado de 10 ml, disolver en *Diluyente*, completar a volumen con el mismo solvente y mezclar.

Aptitud del sistema (ver 100. *Cromatografía*) - Cromatografiar la *Solución estándar* y registrar las respuestas de los picos según se indica en *Procedimiento*: la desviación estándar relativa para inyecciones repetidas no debe ser mayor de 5,0 %.

Procedimiento - Inyectar por separado en el cromatógrafo volúmenes iguales (aproximadamente 10 μ l) de la *Solución estándar* y la *Solución muestra*, registrar los cromatogramas y medir las respuestas de todos los picos. Calcular el porcentaje de cada impureza en la porción de Acetato de Hidrocortisona en ensayo, en relación al pico principal obtenido con la *Solución estándar*. No debe contener más de 1,0 % de cualquier impureza individual y la suma de todas las impurezas no debe ser mayor de 2,0 %.

Pérdida por secado <680>

Secar al vacío a 60 °C durante 3 horas: no debe perder más de 1,0 % de su peso.

VALORACIÓN

Sistema cromatográfico - Emplear un equipo para cromatografía de líquidos con un detector ultravioleta ajustado a 254 nm y una columna de 30 cm × 4 mm con fase estacionaria constituida por partículas porosas de sílice de 10 µm de diámetro. El caudal debe ser aproximadamente 1,0 ml por minuto.

Fase móvil - Cloruro de *n*-butilo, cloruro de *n*-butilo saturado con agua, tetrahidrofurano, metanol y ácido acético glacial (475:475:70:35:30). Filtrar y desgasificar. Hacer los ajustes necesarios (ver *Aptitud del sistema* en 100. *Cromatografía*).

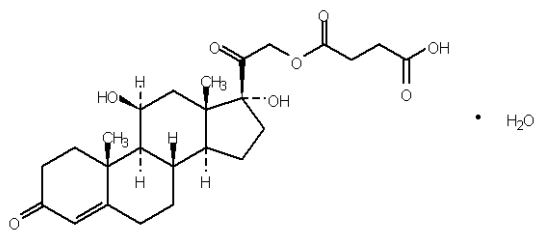
Preparación estándar - Disolver una cantidad exactamente pesada de Acetato de Hidrocortisona SR-FA en *Fase móvil* y diluir cuantitativamente y en etapas, si fuera necesario, con *Fase móvil* para obtener una solución de aproximadamente 0,1 mg por ml.

Preparación muestra - Pesar exactamente alrededor de 10 mg de Acetato de Hidrocortisona, transferir a un matraz aforado de 100 ml, completar a volumen con *Fase móvil* y mezclar.

Aptitud del sistema (ver 100. *Cromatografía*) - Cromatografiar la *Preparación estándar* y registrar las respuestas de los picos según se indica en *Procedimiento*: el factor de asimetría para el pico de acetato de hidrocortisona no debe ser mayor de 2,0; la desviación estándar relativa para inyecciones repetidas no debe ser mayor de 2,0 %.

Procedimiento - Inyectar por separado en el cromatógrafo volúmenes iguales (aproximadamente 10 µl) de la *Preparación estándar* y la *Preparación muestra*, registrar los cromatogramas y medir las respuestas de los picos principales. Calcular la cantidad de C₂₃H₃₂O₆ en la porción de Acetato de Hidrocortisona en ensayo.

HIDROCORTISONA, HEMISUCCINATO DE



C₂₅H₃₄O₈ · H₂O PM: 480,6 83784-20-7

Anhidro PM: 462,5 2203-97-6

Definición - Hemisuccinato de Hidrocortisona es (11β)-11,17-Dihidroxi-21-(3-carboxi-1-oxopropoxi)pregn-4-eno-3,20-diona, monohidrato. Es anhidra o contiene una molécula de agua de hidratación. Debe contener no menos de 97,0 por ciento y no más de 103,0 por ciento de C₂₅H₃₄O₈, calculado sobre la sustancia seca y debe cumplir con las siguientes especificaciones.

Caracteres generales - Polvo blanco o casi blanco. Higroscópico. Fácilmente soluble en acetona y etanol; prácticamente insoluble en agua. Se disuelve en soluciones diluidas de carbonatos alcalinos e hidróxidos alcalinos.

Presenta polimorfismo.

Sustancias de referencia - Hemisuccinato de Hidrocortisona SR-FA. Fluorometolona SR-FA.

CONSERVACIÓN

En envases de cierre perfecto.

ENSAYOS

Identificación

A - Absorción infrarroja <460>. *En suspensión*.

B - Absorción ultravioleta <470>

Solvente: alcohol.

Concentración: 20 µg por ml.

Las absorbividades a 242 nm, calculadas sobre la sustancia seca, no deben diferir en más de 3,0 %.

Determinación de la rotación óptica <170>

Rotación específica: Entre +124° y +134°.

Solución muestra: 10 mg por ml, en acetona.

Pérdida por secado <680>

Secar a 105 °C durante 3 horas: la forma anhidra no debe perder más de 1,0 % de su peso y el monohidrato no debe perder más de 4,0 % de su peso.

Determinación del residuo de ignición <270>

No más de 0,1 %.

Pureza cromatográfica

Sistema cromatográfico - Emplear un equipo para cromatografía de líquidos con un detector ultravioleta ajustado a 254 nm y una columna de 15 cm × 4,6 mm con fase estacionaria constituida por octadecilsilano químicamente unido a partículas porosas de sílice de 3 a 10 µm de diámetro. El caudal debe ser aproximadamente 0,8 ml por minuto.

Fase móvil - Agua, acetonitrilo y metanol (700:285:15). Filtrar y desgasificar. Agregar 3 ml de ácido acético glacial por litro de esta solución y mezclar completamente. Hacer los ajustes necesarios (ver *Aptitud del sistema* en 100. *Cromatografía*).

Diluyente - Agua, acetonitrilo, tetrahidrofurano y ácido acético glacial (500:250:250:1). Mezclar completamente.

Solución estándar - Disolver una cantidad exactamente pesada de Hemisuccinato de Hidrocortisona SR-FA en *Diluyente* y diluir cuantitativamente y en etapas, si fuera necesario, con *Diluyente* para obtener una solución de aproximadamente 6,6 µg por ml.

Solución muestra - Pesar exactamente alrededor de 33 mg de Hemisuccinato de Hidrocortisona, transferir a un matraz aforado de 50 ml, disolver con *Diluyente*, completar a volumen con *Diluyente* y mezclar. [NOTA: se deben mantener las muestras a 5 °C o una temperatura menor durante el ensayo.]

Aptitud del sistema (ver 100. *Cromatografía*) - Cromatografiar la *Solución estándar* y registrar las respuestas de los picos según se indica en *Procedimiento*: la eficiencia de la columna no debe ser menor de 5.000 platos teóricos; la desviación estándar relativa para inyecciones repetidas no debe ser mayor de 5,0 %.

Procedimiento - Inyectar en el cromatógrafo aproximadamente 20 µl de la *Solución muestra*, registrar el cromatograma y medir las respuestas de todos los picos. Calcular el porcentaje de cada impureza en la porción de Hemisuccinato de Hidrocortisona en ensayo, en relación a la suma de las respuestas de todos los picos. No debe contener más de 1,0 % de cualquier impureza y no debe contener más de 2,0 % de impurezas totales. Ignorar cualquier pico con una respuesta menor de 0,05 %.

VALORACIÓN

Sistema cromatográfico - Emplear un equipo para cromatografía de líquidos con un detector ultravioleta ajustado a 254 nm y una columna de

30 cm × 3,9 mm con fase estacionaria constituida por partículas porosas de sílice de 5 a 10 µm de diámetro. El caudal debe ser aproximadamente 1,0 ml por minuto.

Fase móvil - Cloruro de butilo, cloruro de butilo saturado con agua, tetrahidrofurano, metanol y ácido acético glacial (95:95:14:7:6). Filtrar y desgasificar. Hacer los ajustes necesarios (ver *Aptitud del sistema* en 100. *Cromatografía*).

Solución del estándar interno - Preparar una solución de Fluorometolona SR-FA en tetrahidrofurano de aproximadamente 3 mg por ml.

Preparación estándar - Pesar exactamente alrededor de 30 mg de Hemisuccinato de Hidrocortisona SR-FA, transferir a un matraz aforado de 50 ml y agregar 5,0 ml de *Solución del estándar interno*. Completar a volumen con cloroformo que contenga 3 % de ácido acético glacial y mezclar hasta disolver.

Preparación muestra - Pesar exactamente alrededor de 30 mg de Hemisuccinato de Hidrocortisona y proceder según se indica en *Preparación estándar*.

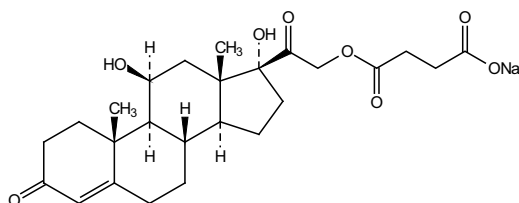
Aptitud del sistema (ver 100. *Cromatografía*) - Cromatografiar la *Preparación estándar* y registrar las respuestas de los picos según se indica en *Procedimiento*: la resolución *R* entre los picos de hemisuccinato de hidrocortisona y del estándar interno no debe ser menor de 2,0; la desviación estándar relativa para inyecciones repetidas no debe ser mayor de 2,0 %.

Procedimiento - Inyectar por separado en el cromatógrafo volúmenes iguales (aproximadamente 10 µl) de la *Preparación estándar* y la *Preparación muestra*, registrar los cromatogramas y medir las respuestas de los picos principales. Calcular la cantidad de C₂₅H₃₄O₈ en la porción de Hemisuccinato de Hidrocortisona en ensayo.

ROTULADO

Indicar en el rótulo si el Hemisuccinato de Hidrocortisona es anhidro o monohidrato.

HIDROCORTISONA, SUCCINATO SÓDICO DE



$C_{25}H_{33}NaO_8$

PM: 484,5

125-04-2

Definición - Succinato Sódico de Hidrocortisona es la Sal monosódica de (11 β)-11,17-dihidroxi-21-(3-carboxi-1-oxopropoxi)pregn-4-eno-3,20-diona. Debe contener no menos de 97,0 por ciento y no más de 102,0 por ciento de esteroides totales, calculados como $C_{25}H_{33}NaO_8$, sobre la sustancia seca y debe cumplir con las siguientes especificaciones.

Caracteres generales - Sólido amorfo blanco o casi blanco. Inodoro e higroscópico. Muy soluble en agua y alcohol; muy poco soluble en acetona; insoluble en cloroformo.

Sustancia de referencia - Hemisuccinato de Hidrocortisona SR-FA.

CONSERVACIÓN

En envases inactivos de cierre perfecto.

ENSAYOS

Identificación

A - Absorción infrarroja <460>. *En suspensión.* Disolver 100 mg de Succinato Sódico de Hidrocortisona en aproximadamente 10 ml de agua. Inmediatamente después, agregar 1 ml de ácido clorhídrico 3 N. Agitar brevemente; decantar de inmediato la fase acuosa y lavar el precipitado con dos porciones adicionales de 10 ml de agua, retirando cada vez el agua por decantación. Retirar tanta agua como sea posible, esparcir el precipitado en un recipiente apropiado y secar al vacío aproximadamente a 60 °C durante 3 horas; el espectro de absorción infrarroja de una dispersión del precipitado obtenido en aceite mineral debe exhibir máximos sólo a las mismas longitudes de onda que el de una preparación similar de Hemisuccinato de Hidrocortisona SR-FA.

B - Absorción ultravioleta <470>

Solvente: metanol.

Concentración: 20 μ g por ml.

Las absorptividades a 242 nm, calculadas sobre la sustancia seca, no deben diferir en más de 3,0 %.

C - Debe responder al ensayo de la llama para Sodio <410>.

Determinación de la rotación óptica <170>

Rotación específica: Entre +140° y +150°.

Solución muestra: 10 mg por ml, en alcohol.

Contenido de sodio

Pesar exactamente alrededor de 1,0 g de Succinato Sódico de Hidrocortisona, disolver calentando suavemente, en 75 ml de ácido acético glacial. Agregar 20 ml de dioxano, luego agregar cristal violeta (SR) y titular con ácido perclórico 0,1 N (SV). Cada ml de ácido perclórico 0,1 N equivale a 2,299 mg de sodio. Debe contener entre 4,60 y 4,84 % de sodio, calculado sobre la sustancia seca.

Pérdida por secado <680>

Secar a 105 °C durante 3 horas: no debe perder más de 2,0 % de su peso.

VALORACIÓN

Preparación estándar - Proceder según se indica en *Preparación estándar* en 750. *Valoración de esteroides* empleando Hemisuccinato de Hidrocortisona SR-FA, pero diluir la solución con alcohol para obtener una concentración de 12,5 μ g por ml.

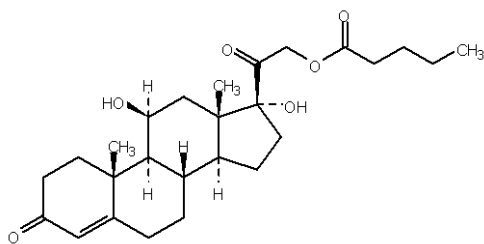
Preparación muestra - Pesar exactamente alrededor de 100 mg de Succinato Sódico de Hidrocortisona, disolver con cantidad suficiente de alcohol para obtener un volumen de 200,0 ml y mezclar. Transferir 5 ml de esta solución a un matraz aforado de 200 ml, completar a volumen con alcohol y mezclar. Transferir 20 ml de la solución resultante a un erlenmeyer de 50 ml provisto de un tapón de vidrio.

Procedimiento - A cada uno de los erlenmeyers que contienen la *Preparación muestra* y la *Preparación estándar*, respectivamente y a otro erlenmeyer similar que contenga 20,0 ml de alcohol para preparar el blanco, agregar 2,0 ml de una solución preparada disolviendo 50 mg de azul de tetrazolio en 10 ml de alcohol y mezclar. Luego agregar a cada erlenmeyer 4,0 ml de una solución 1 en 10 de hidróxido de tetrametilamonio (SR) en alcohol, mezclar, dejar en reposo en la oscuridad durante 90 minutos, agregar 1,0 ml de ácido acético glacial, mezclar y proceder según se indica en *Procedimiento* en 750. *Valoración de esteroides*, comenzando donde dice: “*Determinar las absorbancias...*”. Calcular la cantidad en mg de $C_{25}H_{33}NaO_8$ en la porción de Succinato Sódico de Hidrocortisona en ensayo, por la fórmula siguiente:

$$8,38C(A_M/A_E)$$

en la cual C es la concentración de Hemisuccinato de Hidrocortisona SR-FA en la *Preparación estándar* y A_M y A_E son las absorbancias de las soluciones obtenidas a partir de la *Preparación muestra* y la *Preparación estándar*, respectivamente.

HIDROCORTISONA, VALERATO DE



$C_{26}H_{38}O_6$

PM: 446,6

57524-89-7

Definición - Valerato de Hidrocortisona es (11 β)-11,21-Dihidroxi-17-[(1-oxopentil)oxi]pregn-4-eno-3,20-diona. Debe contener no menos de 97,0 por ciento y no más de 102,0 por ciento de $C_{26}H_{38}O_6$, calculado sobre la sustancia seca y debe cumplir con las siguientes especificaciones.

Sustancia de referencia - Valerato de Hidrocortisona SR-FA.

CONSERVACIÓN

En envases bien cerrados.

ENSAYOS

Identificación

A - Absorción infrarroja <460>. *En fase sólida.*

B - Examinar los cromatogramas obtenidos en *Valoración*. El tiempo de retención del pico principal en el cromatograma obtenido a partir de la *Preparación muestra* se debe corresponder con el obtenido con la *Preparación estándar*.

Determinación de la rotación óptica <170>

Rotación específica: Entre + 37° y + 43°.

Solución muestra: 10 mg por ml, en dioxano.

Pérdida por secado <680>

Secar a 105 °C durante 3 horas: no debe perder más de 1,0 % de su peso.

VALORACIÓN

Sistema cromatográfico - Emplear un equipo para cromatografía de líquidos con un detector ultravioleta ajustado a 254 nm y una columna de 30 cm \times 3,9 mm con fase estacionaria constituida por octadecilsilano químicamente unido a partículas porosas de sílice de 3 a 10 μ m de diámetro. El caudal debe ser aproximadamente 1,0 ml por minuto.

Fase móvil - Agua y acetonitrilo (55:45). Filtrar y desgasificar. Hacer los ajustes necesarios (ver *Aptitud del sistema* en 100. *Cromatografía*).

Solución del estándar interno - Preparar una solución de benzoato de etilo en metanol de aproximadamente 2,0 mg por ml.

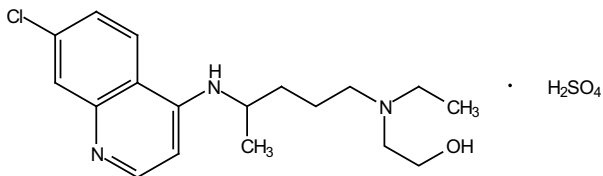
Preparación estándar - [NOTA: preparar inmediatamente antes de su uso]. Disolver una cantidad exactamente pesada de Valerato de Hidrocortisona SR-FA en metanol para obtener una solución de aproximadamente 0,5 mg por ml. Transferir 10 ml de esta solución y 10 ml de *Solución del estándar interno* a un matraz aforado de 50 ml. Completar a volumen con metanol y mezclar para obtener una solución de aproximadamente 100 μ g de valerato de hidrocortisona por ml.

Preparación muestra - Pesar exactamente alrededor de 100 mg de Valerato de Hidrocortisona y transferir a un matraz aforado de 100 ml. Disolver y completar a volumen con metanol y mezclar. Transferir 5 ml de esta solución y 10 ml de *Solución del estándar interno* a un matraz aforado de 50 ml. Completar a volumen con metanol y mezclar.

Aptitud del sistema (ver 100. *Cromatografía*) - Cromatografiar la *Preparación estándar* y registrar las respuestas de los picos según se indica en *Procedimiento*: los tiempos de retención relativos deben ser aproximadamente 0,8 para benzoato de etilo y 1,0 para valerato de hidrocortisona; la resolución *R* entre los picos de valerato de hidrocortisona y benzoato de etilo no debe ser menor de 3,0; la desviación estándar relativa para inyecciones repetidas no debe ser mayor de 2,0 %.

Procedimiento - Inyectar por separado en el cromatógrafo volúmenes iguales (aproximadamente 10 μ l) de la *Preparación estándar* y la *Preparación muestra*, registrar los cromatogramas y medir las respuestas de los picos principales. Calcular la cantidad de $C_{26}H_{38}O_6$ en la porción de Valerato de Hidrocortisona en ensayo, relacionando las respuestas de los picos de valerato de hidrocortisona y del estándar interno en la *Preparación muestra* y la *Preparación estándar*.

HIDROXICLOROQUINA, SULFATO DE



$C_{18}H_{26}ClN_3O \cdot H_2SO_4$ PM: 434,0 747-36-4

Definición - Sulfato de Hidroxicloroquina es Sulfato de (\pm)-2-[[4-[(7-cloro-4-quinolinil)amino]pentil]etilamino]etanol (1:1). Debe contener no menos de 98,0 por ciento y no más de 102,0 por ciento de $C_{18}H_{26}ClN_3O \cdot H_2SO_4$, calculado sobre la sustancia seca y debe cumplir con las siguientes especificaciones.

Caracteres generales - Polvo cristalino blanco o prácticamente blanco. Sus soluciones poseen un pH de aproximadamente 4,5. Fácilmente soluble en agua; prácticamente insoluble en alcohol, cloroformo y éter.

Sustancia de referencia - Sulfato de Hidroxicloroquina SR-FA.

CONSERVACIÓN

En envases inactivos bien cerrados.

ENSAYOS

Identificación

A - Absorción ultravioleta <470>.

Solvente: ácido clorhídrico diluido 1 en 100.

Concentración: 10 μ g por ml.

B - Absorción infrarroja <460>. *En fase sólida.*

C - Una solución de Sulfato de Hidroxicloroquina 1 en 100 debe responder a los ensayos para *Sulfato* <410>.

Pérdida por secado <680>

Secar a 105 °C durante 2 horas: no debe perder más de 2,0 % de su peso.

Impurezas comunes <510>

Solución muestra y Solución estándar: emplear una solución al 10 % de agua en metanol como solvente.

Fase móvil: alcohol, agua e hidróxido de amonio (80:16:4).

Revelador: 1.

Impurezas orgánicas volátiles <520>

Método I.

VALORACIÓN

Preparación muestra - Pesar exactamente alrededor de 100 mg de Sulfato de Hidroxicloroquina, disolver en 5 ml de agua y diluir cuantitativamente y en etapas con ácido clorhídrico diluido 1 en 100 para obtener una solución de aproximadamente 10 μ g por ml.

Preparación estándar - Proceder según se indica en *Preparación muestra* empleando Sulfato de Hidroxicloroquina SR-FA.

Procedimiento - Determinar concomitantemente las absorbancias de ambas soluciones en celdas de 1 cm a la longitud de onda de máxima absorción, 343 nm, (ver 470. *Espectrofotometría ultravioleta y visible*) empleando ácido clorhídrico diluido 1 en 100 como blanco. Calcular la cantidad de $C_{18}H_{26}ClN_3O \cdot H_2SO_4$ en la porción de Sulfato de Hidroxicloroquina en ensayo.

HIDROXIPROPIL METILCELULOSA

9004-65-3

Definición - Hidroxipropilmetilcelulosa es el Éter 2-hidroxipropilmetílico de la celulosa, es una mezcla de ésteres metílicos e hidroxipropílicos de la celulosa. Debe contener grupos metoxilos (-OCH₃) e hidroxipropoxilos (-OCH₂CHOHCH₃) dentro de las especificaciones de la tabla siguiente para los diferentes tipos de Hidroxipropilmetilcelulosa, calculado sobre la sustancia seca,

Tipo de sustitución	Metoxilos (%)		Hidroxipropoxilos (%)	
	Mínimo	Máximo	Mínimo	Máximo
1.828	16,5	20,0	23,0	32,0
2.208	19,0	24,0	4,0	12,0
2.906	27,0	30,0	4,0	7,5
2.910	28,0	30,0	7,0	12,0

y debe cumplir con las siguientes especificaciones.

Caracteres generales - Polvo o gránulos blancos, blanco-amarillentos o blanco-grisáceos. Higroscópico después de ser secado. Prácticamente insoluble en acetona, agua caliente, alcohol, éter y tolueno. Se disuelve en agua fría dando soluciones coloidales.

CONSERVACIÓN

En envases bien cerrados.

ENSAYOS

Identificación

A - Distribuir uniformemente 1,0 g de Hidroxipropilmetilcelulosa sobre la superficie de 100 ml de agua en un vaso colocando un tapón suavemente si fuera necesario para garantizar una capa uniforme sobre la superficie. Dejar reposar durante 1 ó 2 minutos: el material en polvo se debe agregar sobre la superficie.

B - Distribuir uniformemente 1,0 g de Hidroxipropilmetilcelulosa en 100 ml de agua hirviendo, mezclar empleando un agitador magnético con una barra de 25 mm de largo: se debe formar una poción gomosa y las partículas no se deben disolver. Dejar enfriar la poción gomosa a 5 °C y agitar empleando un agitador magnético: se debe formar una solución clara o ligeramente turbia con un espesor que depende de su grado de viscosidad.

C - A 0,2 ml de la solución obtenida en *Identificación B*, agregar 9 ml de ácido sulfúrico diluido

(9 en 10), agitar y calentar en un baño de agua durante exactamente 3 minutos. Inmediatamente enfriar en un baño de hielo, agregar cuidadosamente 0,6 ml de una solución preparada disolviendo 2 g de ninhidrina en 1 litro de una mezcla de butanol y ácido acético diluido (95:5). Agitar y dejar reposar a 25 °C: se debe desarrollar inmediatamente un color rojo que cambia a púrpura durante los siguientes 100 minutos.

D - Transferir entre 2 y 3 ml de la solución obtenida en *Identificación B* a un vidrio de reloj y dejar evaporar el agua: se debe formar una capa clara y continua.

E - Agregar exactamente 50 ml de la solución obtenida en *Identificación B* a 50 ml de agua, colocar un termómetro, agitar empleando un agitador magnético y comenzar a calentar a razón de 2 a 5 °C por minuto. Determinar la temperatura a la cual empieza a aumentar la turbidez: la temperatura de floculación debe ser mayor a 50 °C.

Determinación de la viscosidad <190>

Cuando en el rótulo se indica que la viscosidad es menor a 600 mPa.s.

Solución muestra - Pesar exactamente una porción de Hidroxipropilmetilcelulosa equivalente a 4,0 g de Hidroxipropilmetilcelulosa, calculada sobre la sustancia seca. Transferir a un recipiente de boca ancha, agregar agua caliente hasta obtener un peso total de 200 g. Tapar, agitar a 400 ± 50 rpm durante 10 ó 20 minutos hasta que las partículas estén completamente dispersas y humectadas. Raspar las paredes del recipiente con una espátula, si fuera necesario, para asegurar que no hay sustancia sin disolver y continuar la agitación en un baño de agua equilibrado a una temperatura por debajo de 10 °C durante 20 a 40 minutos. Ajustar el peso de la solución, si fuera necesario, a 200,0 g empleando agua fría. Centrifugar para eliminar burbujas de aire y remover con una espátula cualquier espuma presente.

Procedimiento - Determinar la viscosidad cinemática según se indica en *Determinación de la viscosidad mediante el Viscosímetro de Tubo Capilar*. Determinar la densidad (ver 180. *Determinación de la densidad relativa*). Calcular la viscosidad η por la fórmula siguiente:

$$\rho/v$$

en la cual ρ es la densidad y v es la viscosidad cinemática: la viscosidad no debe ser menor a 80 ni mayor a 120 % del valor declarado en el rótulo.

Cuando en el rótulo se indica que la viscosidad es igual o mayor a 600 mPa.s.

Solución muestra - Pesar exactamente una porción de Hidroxipropilmetilcelulosa, equivalente a

10,0 g de Hidroxipropilmetilcelulosa, calculada sobre la sustancia seca. Transferir a un recipiente de boca ancha, agregar agua caliente hasta obtener un peso total de 500 g. Tapar, agitar a 400 ± 50 rpm durante 10 ó 20 minutos hasta que las partículas estén completamente dispersas y humedecidas. Raspar las paredes del recipiente con una espátula, si fuera necesario, para asegurar que no hay sustancia sin disolver, y continuar la agitación en un baño de agua equilibrado a una temperatura por debajo de 10°C durante 20 a 40 minutos. Ajustar el peso de la solución, si fuera necesario, a 500,0 g empleando agua fría. Centrifugar para eliminar burbujas de aire y remover con una espátula cualquier espuma presente.

Procedimiento - Determinar la viscosidad de la solución empleando un viscosímetro rotatorio, Brookfield tipo IV o equivalente. Proceder según se indica en la siguiente tabla, según los valores de viscosidad declarados en el rótulo.

Viscosidad Declarada (mPa.s)	Nº de Rotor	rpm	Factor
600 – 1.399	3	60	20
1.400 – 3.499	3	12	100
3.500 – 9.499	4	60	100
9.500 – 99.499	4	6	1.000
99.500 o más	4	3	2.000

Dejar rotar el cilindro durante 2 minutos antes de realizar la medición y dejar reposar 2 minutos antes de la siguiente medición. Repetir la operación dos veces más y calcular el promedio de tres mediciones: la viscosidad no debe ser menor a 45 ni mayor a 140 % del valor declarado en el rótulo.

[NOTA: la densidad es 1,00 g por ml, por lo tanto no es necesario la determinación de la densidad durante cada medición en el caso de tenerla como dato confirmado.]

Determinación del pH <250>

Sumergir el papel indicador sobre una porción de solución empleada en el ensayo *Determinación de la viscosidad* a $20 \pm 2^\circ\text{C}$ durante $5,0 \pm 0,5$ minutos: el pH debe estar comprendido entre 5,0 y 8,0.

Límite de metales pesados <590>

Proceder según se indica en *Método III*, excepto que los 2 ml de *Solución estándar de plomo (10 ppm)* se deben agregar al matraz con la mezcla de 8 ml de ácido sulfúrico y 10 ml de ácido nítrico al principio de la preparación. El límite es 0,002 %.

Pérdida por secado <680>

Secar a 105°C durante 1 hora: no debe perder más de 5,0 % de su peso.

Determinación del residuo de ignición <270>

No más de 1,5 % determinado a $600 \pm 50^\circ\text{C}$.

VALORACIÓN

Sistema cromatográfico - Emplear un equipo para cromatografía de gases con un detector de conductividad térmica o de ionización a la llama de hidrógeno y una columna de 1,8 a 3 m \times 3 a 4 mm con una fase estacionaria constituida por tierra silíceo de 125 a 150 μm de diámetro recubierta con polímero de metilsilicona entre 10 y 20 %. Mantener la columna a aproximadamente 100°C . Se debe emplear helio como gas transportador para el detector de conductividad térmica y helio o nitrógeno para el detector de ionización a la llama de hidrógeno.

Recipiente de reacción - Emplear un recipiente de 5 ml hermético, de 50 mm de altura, 20 mm de diámetro externo y 13 mm de diámetro interno en el cuello, equipado con un cierre tipo septo de goma de butilpolitetrafluoretileno, hermético, sellado por precinto de aluminio o algún otro sistema que provea adecuada hermeticidad.

Estufa - Emplear un módulo de calentamiento con una plancha de aluminio de forma cuadrada con aberturas de 20 mm de diámetro y 32 mm de profundidad como para que quepan los *Recipientes de reacción*, capaz de mezclar el contenido del recipiente empleando el agitador magnético provisto en el módulo de calentamiento o empleando un agitador recíproco a aproximadamente 100 veces por minuto.

Solución del estándar interno - *o*-xileno y *n*-octano (100:3).

Preparación estándar - Transferir entre 60 y 100 mg de ácido adípico, 2,0 ml de *Solución del estándar interno* y 2,0 ml de ácido iodhídrico al 57 %, a un *Recipiente de reacción*, tapar, sellar y pesar exactamente. Agregar entre 15 y 22 μl de ioduro de isopropilo a través del septo con una jeringa, pesar exactamente, agregar 45 μl de ioduro de metilo a través del septo con una jeringa y volver a pesar exactamente. Agitar el *Recipiente de reacción* y emplear la fase superior como *Preparación estándar*.

Preparación muestra - Pesar exactamente alrededor de 65 mg de Hidroxipropilmetilcelulosa, transferir a un *Recipiente de reacción*, agregar entre 60 y 100 mg de ácido adípico, 2,0 ml de *Solución del estándar interno* y 2,0 ml de ácido iodhídrico al 57 %, tapar inmediatamente, sellar y pesar exactamente. Mezclar el contenido del *Recipiente de reacción* calentando en la *Estufa* a $130 \pm 2^\circ\text{C}$ durante 60 minutos. [NOTA: si no se emplea agitación mecánica o magnética, agitar bien el *Recipiente de*

reacción a intervalos de 5 minutos durante los primeros 30 minutos del calentamiento]. Dejar enfriar y pesar nuevamente. Si la pérdida de peso es menor a 0,50 % del contenido, emplear la fase superior como *Preparación muestra*.

Aptitud del sistema (ver 100. *Cromatografía*) - Cromatografiar la *Preparación estándar* y registrar las respuestas de los picos según se indica en *Procedimiento*: ajustar la velocidad de flujo del gas transportador de manera que el tiempo de retención del estándar interno sea aproximadamente 10 minutos. El ensayo solo es válido si los picos de yoduro de metilo, yoduro de isopropilo y del estándar interno se resuelven completamente y si el orden de elución de los picos es: yoduro de metilo, yoduro de isopropilo y el estándar interno.

Procedimiento - Inyectar por separado en el cromatógrafo volúmenes iguales (entre 1 y 2 µl) de la *Preparación estándar* y la *Preparación muestra*, registrar los cromatogramas y medir las respuestas de los picos principales. Calcular el porcentaje de grupos metoxilos en la porción de Hidroxipropilmetilcelulosa en ensayo, por la fórmula siguiente:

$$21,864 \left(\frac{R_{Ma} P_{Ea}}{R_{Ea} P_M} \right)$$

en la cual R_{Ma} es el peso en mg de la *Preparación muestra*, calculado sobre la sustancia seca, P_{Ea} es el peso en mg de yoduro de metilo en la *Preparación estándar*; R_{Ea} y P_M son las respuestas de los picos de yoduro de metilo, con respecto al estándar interno, obtenidos a partir de la *Preparación muestra* y la *Preparación estándar*, respectivamente.

Calcular el porcentaje de grupos hidroxipropoxilos en la porción de Hidroxipropilmetilcelulosa en ensayo, por la fórmula siguiente:

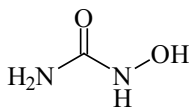
$$44,17 \left(\frac{R_{Mb} P_{Eb}}{R_{Eb} P_M} \right)$$

en la cual R_{Mb} es el peso en mg de yoduro de isopropilo en la *Preparación estándar*, P_{Eb} y P_M son las respuestas de los picos de yoduro de isopropilo, con respecto al estándar interno, obtenidos a partir de la *Preparación muestra* y la *Preparación estándar*, respectivamente.

ROTULADO

Indicar en el rótulo la viscosidad nominal en mPa.s y el tipo de sustitución.

HIDROXIUREA



CH₄N₂O₂

PM: 76,1

127-07-1

Definición - Hidroxiurea es Hidroxicarbamida. Debe contener no menos de 97,0 por ciento y no más de 103,0 por ciento de CH₄N₂O₂, calculado sobre la sustancia seca y debe cumplir con las siguientes especificaciones.

Caracteres generales - Polvo blanco o casi blanco. Es algo higroscópico, se descompone en presencia de humedad. Funde a más de 133 °C, con descomposición. Fácilmente soluble en agua y alcohol caliente.

Sustancia de referencia - Hidroxiurea SR-FA.

CONSERVACIÓN

En envases de cierre perfecto,. Proteger de la humedad.

ENSAYOS

Identificación

A - Absorción infrarroja <460>. *En fase sólida.*

Determinación del residuo de ignición <270>
No más de 0,50 %.

Urea y sustancias relacionadas

Fase estacionaria - Agitar volúmenes iguales de alcohol isobutílico y agua en una ampolla de decantación y dejar que las fases se separen. Emplear la fase inferior como fase estacionaria.

Fase móvil - Emplear la fase superior de la mezcla realizada en *Fase estacionaria*.

Solución reguladora de pH 6,5 - Mezclar 700 ml de fosfato dibásico de sodio 0,2 M con 300 ml de ácido cítrico 0,1 M.

Solución estándar - Preparar una solución de urea en agua de aproximadamente 0,1 mg por ml.

Solución muestra - Disolver 10 mg de Hidroxiurea en 1,0 ml de agua.

Revelador - Disolver 1,0 g de *p*-dimetilaminobenzaldehído en 50 ml de alcohol, agregar 2 ml de ácido clorhídrico y diluir a 100 ml con alcohol.

Procedimiento - Sumergir una tira de papel para cromatografía (Whatman N°1 o equivalente) en *Solución reguladora de pH 6,5*. Secar la tira de papel y aplicar sobre esta 100 µl de *Solución muestra* y 50 µl de *Solución estándar*. Colocar la tira en

una cámara cromatográfica para cromatografía descendente (ver 100. *Cromatografía*) que contenga *Fase estacionaria* en el fondo de la cámara y *Fase móvil* en la cubeta superior. Desarrollar durante 24 horas, retirar la tira de la cámara, secar al aire y desarrollar nuevamente durante 24 horas. Retirar la tira, secar al aire, pulverizar sobre esta con *Revelador* y calentar a 90 °C durante 1 a 2 minutos: a excepción de la mancha principal en el cromatograma obtenido a partir de la *Solución muestra*, no deben observarse más de dos manchas y las intensidades de dichas manchas no deben ser mayores que la de la mancha obtenida con la *Solución estándar* (0,5 %). Los valores de *R_f* relativos a la hidroxiurea, la mancha principal, deben ser 0,65 y 1,26 (urea).

Límite de metales pesados <590>

No más de 0,003 %.

Pérdida por secado <680>

Secar al vacío a 60 °C durante 3 horas: no debe perder más de 1,0 % de su peso.

Impurezas orgánicas volátiles <520>

Método I.

VALORACIÓN

Sistema cromatográfico - Emplear un equipo para cromatografía de líquidos con un detector ultravioleta ajustado a 214 nm y una columna de 25 cm × 4,6 mm con fase estacionaria constituida por octadecilsilano químicamente unido a partículas porosas de sílice de 5 µm de diámetro. El caudal debe ser aproximadamente 0,5 ml por minuto.

Solución A - Disolver 1,7 g de sulfato ácido de tetrabutilamonio y 1,74 g de fosfato dibásico de potasio anhidro en 1 litro de agua y ajustar a pH 5,0 con hidróxido de sodio 1 N o ácido fosfórico al 85 %.

Solución B - Metanol.

Fase móvil - *Solución A* y *Solución B* (8,5:1,5). Filtrar y desgasificar. Hacer los ajustes necesarios (ver *Aptitud del sistema* en 100. *Cromatografía*).

Solución de resolución - Disolver cantidades exactamente pesadas de Hidroxiurea SR-FA y clorhidrato de hidroxilamina en *Fase móvil* y diluir cuantitativamente y en etapas, si fuera necesario, con *Fase móvil* para obtener una solución que contenga aproximadamente 0,4 mg de cada una por ml.

Preparación estándar - Disolver una cantidad exactamente pesada de Hidroxiurea SR-FA en *Fase móvil* y diluir cuantitativamente y en etapas, si fuera necesario, con *Fase móvil* para obtener una solución de aproximadamente 0,4 mg por ml.

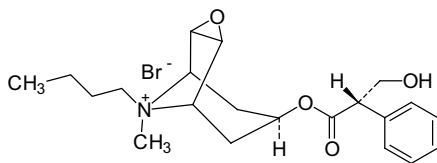
Preparación muestra - Pesar exactamente alrededor de 200 mg de Hidroxiurea y transferir a un

matraz aforado de 500 ml. Disolver y completar a volumen con *Fase móvil*.

Aptitud del sistema (ver 100. *Cromatografía*) - Cromatografiar la *Solución de resolución* y registrar las respuestas de los picos según se indica en *Procedimiento*: la resolución *R* entre los picos de hidroxilamina e hidroxiiurea no debe ser menor de 1,5; la eficiencia de la columna para el pico de hidroxiiurea no debe ser menor de 5.000 platos teóricos; el factor de asimetría no debe ser mayor de 1,5. Cromatografiar la *Preparación estándar* y registrar las respuestas de los picos según se indica en *Procedimiento*: la desviación estándar relativa para inyecciones repetidas no debe ser mayor de 2,0 %.

Procedimiento - Inyectar por separado en el cromatógrafo volúmenes iguales (aproximadamente 10 µl) de la *Preparación estándar* y la *Preparación muestra*, registrar los cromatogramas y medir las respuestas de los picos principales. Calcular la cantidad de $\text{CH}_4\text{N}_2\text{O}_2$ en la porción de Hidroxiiurea en ensayo.

HIOSCINA, BUTILBROMURO DE



$C_{21}H_{30}BrNO_4$ PM: 440,4 149-64-4

Sinonimia - Butilbromuro de Escopolamina.

Definición - Butilbromuro de Hioscina es el Bromuro de (1*R*,2*R*,4*S*,5*S*,7*S*,9*r*)-9-butil-7-[[[(2*S*)-3-hidroxi-2-fenilpropanoil]oxi]-9-metil-3-oxa-9-azoniatriciclo[3.3.1.0^{2,4}]nonano. Debe contener no menos de 98,0 por ciento y no más de 101,0 por ciento de $C_{21}H_{30}BrNO_4$, calculado sobre la sustancia seca y debe cumplir con las siguientes especificaciones.

Caracteres generales - Polvo cristalino blanco o casi blanco. Fácilmente soluble en agua y en cloruro de metileno; moderadamente soluble en alcohol absoluto.

Sustancias de referencia - Butilbromuro de Hioscina SR-FA. *N*-Butilhioscina SR-FA.

CONSERVACIÓN

En envases de cierre perfecto.

ENSAYOS

Identificación

A - Absorción infrarroja <460>. *En fase sólida*.

B - Una solución de Butilbromuro de Hioscina debe responder al ensayo para *Bromuro* <410>.

C - Preparar una solución de Butilbromuro de Hioscina de aproximadamente 50 mg por ml en agua libre de dióxido de carbono. A 5 ml de esta solución agregar 2 ml de solución de hidróxido de sodio al 8,5 %: no se debe formar precipitado.

D - A 1 mg de Butilbromuro de Hioscina, agregar 0,2 ml de ácido nítrico y evaporar hasta sequedad en un baño de agua. Disolver el residuo con 2 ml de acetona y agregar 0,1 ml de una solución de hidróxido de potasio de aproximadamente 3,0 % en metanol: se debe desarrollar color violeta.

Determinación de la rotación óptica <170>

Rotación específica: entre -18° y -20° , sobre la sustancia seca.

Solución muestra: 50 mg por ml, en agua libre de dióxido de carbono.

Determinación del pH <250>

Entre 5,5 y 6,5; determinado sobre una solución de aproximadamente 50 mg por ml en agua libre de dióxido de carbono.

Determinación del residuo de ignición <270>

No más de 0,1 %; determinado sobre 500 mg.

Pérdida por secado <680>

Secar entre 100 y 105 °C: no debe perder más de 2,5 % de su peso, determinado sobre 500 mg.

Sustancias relacionadas

Sistema cromatográfico - Emplear un equipo para cromatografía de líquidos con un detector ultravioleta ajustado a 210 nm y una columna de 12,5 cm × 4,0 mm con fase estacionaria constituida por octilsilano químicamente unido a partículas porosas de sílice de 4 μm de diámetro. Mantener la columna a 25 ± 1 °C. El caudal debe ser aproximadamente 2,0 ml por minuto.

Solución de fosfato pH 3,3 - Disolver 7,0 g de fosfato monobásico de potasio en 1 litro de agua y ajustar a pH 3,3 con ácido fosfórico 0,05 M.

Fase móvil - Disolver 5,8 g de laurilsulfato de sodio en una mezcla de 410 ml de acetonitrilo y 605 ml de *Solución de fosfato pH 3,3*. Filtrar y desgasificar. Hacer los ajustes necesarios (ver *Aptitud del sistema* en 100. *Cromatografía*).

Solución muestra - Pesar exactamente alrededor de 50 mg de Butilbromuro de Hioscina, transferir a un matraz aforado de 10 ml, disolver con *Fase móvil* y completar a volumen con *Fase móvil*.

Solución estándar A - Diluir 1,0 ml de *Solución muestra* a 50,0 ml con *Fase móvil*. Diluir 5,0 ml de esta solución a 50,0 ml con *Fase móvil*.

Solución estándar B - Diluir 10,0 ml de *Solución estándar A* a 10,0 ml con *Fase móvil*.

Solución estándar C - Disolver 5,0 mg de *N*-Butilhioscina SR-FA en *Fase móvil*, agregar 1,0 ml de *Solución muestra* y diluir a 10,0 ml con *Fase móvil*. Diluir 5,0 ml de esta solución a 50,0 ml con *Fase móvil*.

Aptitud del sistema (ver 100. *Cromatografía*) - Cromatografiar la *Solución estándar C* y registrar las respuestas de los picos según se indica en *Procedimiento*: la resolución *R* entre los picos de butilhioscina y *N*-butilhioscina no debe ser menor de 1,5; el factor de asimetría para el pico de butilhioscina no debe ser mayor de 2,5.

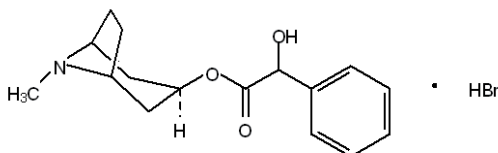
Procedimiento - Inyectar por separado en el cromatógrafo volúmenes iguales (aproximadamente 10 μl) de la *Solución muestra* y las *Soluciones estándar A, B y C*. Registrar los cromatogramas durante al menos 3,5 veces el tiempo de retención de butilhioscina y medir las respuestas de los todos los picos. El tiempo de retención del pico de butil-

hioscina debe ser aproximadamente 7,0 minutos. Los tiempo de retención relativos al pico de butilhioscina deben ser aproximadamente 0,1 para ácido *DL*-trópico, 0,36 para hioscina, 0,4 para metilhioscina, 0,7 para propilhioscina, 0,8 para *N*-butilhioscina, 0,9 para *pseudo* isómero de butilhioscina y 3,0 para *apo-N*-butilhioscina. Para el cálculo del contenido de ácido *DL*-trópico, emplear un factor de corrección *F* igual a 0,3 y para el cálculo del contenido de *apo-N*-butilhioscina, emplear un factor de corrección *F* igual a 0,6. En el cromatograma obtenido a partir de la *Solución muestra*, la respuesta del pico correspondiente a hioscina no debe ser mayor que la respuesta del pico principal obtenido con la *Solución estándar B* (0,1 %); las respuestas individuales de los picos correspondientes a ácido *DL*-trópico, metilhioscina, propilhioscina, *N*-butilhioscina, *pseudo* isómero de butilhioscina y *apo-N*-butilhioscina, no deben ser mayores, cada una de ellas, que la respuesta del pico principal obtenido con la *Solución estándar A* (0,2 %); la respuesta de cualquier otra impureza individual no debe ser mayor que la respuesta del pico principal obtenido con la *Solución estándar B* (0,1 %); y la suma de las respuestas de todos los picos no debe ser mayor que dos veces la respuesta del pico principal obtenido con la *Solución estándar A* (0,2 %). Ignorar la respuesta de cualquier pico con una respuesta menor a 0,5 veces la respuesta del pico principal obtenido con *Solución estándar B* (0,05 %). Ignorar el pico perteneciente al ion bromuro, el cual eluye cerca del frente del solvente.

VALORACIÓN

Pesar exactamente alrededor de 400 mg de Butilbromuro de Hioscina y disolver en agua. Titular con nitrato de plata 0,1 N (SV), determinando el punto final potenciométricamente (ver 780. *Volumetría*). Cada ml de nitrato de plata 0,1 N equivale a 44,04 mg de $C_{21}H_{30}BrNO_4$.

HOMATROPINA, BROMHIDRATO DE



$C_{16}H_{21}NO_3 \cdot HBr$ PM: 356,3 51-56-9

Definición - Bromhidrato de Homatropina es Bromhidrato de 1 α H, 5 α H-tropan-3 α -ol mandelato. Debe contener no menos de 98,5 por ciento y no más de 100,5 por ciento de $C_{16}H_{21}NO_3 \cdot HBr$, calculado sobre la sustancia seca y debe cumplir con las siguientes especificaciones.

Caracteres generales - Polvo cristalino o cristales blancos. Sensible a la luz. Fácilmente soluble en agua; moderadamente soluble en alcohol; poco soluble en cloroformo; insoluble en éter.

Sustancia de referencia - Bromhidrato de Homatropina SR-FA.

CONSERVACIÓN

En envases inactínicos de cierre perfecto.

ENSAYOS

Identificación

A - Absorción infrarroja <460>. *En fase sólida.*

B - Debe responder a los ensayos para *Bromuro* <410>.

Determinación del punto de fusión <260>

Entre 214 y 217 °C, con descomposición.

Determinación del pH <250>

Entre 5,7 y 7,0; determinado sobre una solución 1 en 50.

Pérdida por secado <680>

Secar a 105 °C durante 2 horas: no debe perder más de 1,5 % de su peso.

Determinación del residuo de ignición <270>

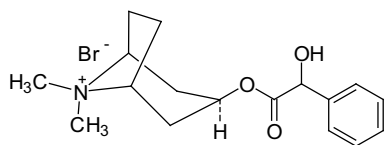
No más de 0,25 %.

VALORACIÓN

Pesar exactamente alrededor de 400 mg de Bromhidrato de Homatropina, disolver en 50,0 ml de agua y mezclar. Transferir 10,0 ml de esta solución a un vaso de precipitados, agregar 5 ml de hidróxido de sodio 1 N y calentar casi a ebullición. Agregar 10 ml de ácido nítrico 1 N y luego agua

hasta obtener 50 ml. Enfriar en un baño de hielo. A una segunda porción de 10,0 ml de la solución de Bromhidrato de Homatropina, agregar 5 ml de ácido nítrico 1 N y luego agua hasta 50 ml. Enfriar en baño de hielo. Agregar 1 gota de nitrofenantrolina (SR) a cada solución, manteniendo las soluciones frías y titular con nitrato cérico amónico 0,05 N (SV) hasta la desaparición del color rosa. Cada ml de la diferencia de volúmenes de nitrato cérico amónico 0,05 N requerido equivale a 8,907 mg de $C_{16}H_{21}NO_3 \cdot HBr$.

HOMATROPINA, METILBROMURO



$C_{17}H_{24}BrNO_3$ PM: 370,3 80-49-9

Definición - Metilbromuro de Homatropina es el Bromuro de 3-(hidroxifenilacetil)oxi-8,8-dimetil-8-azoniabicyclo[3.2.1]octano. Debe contener no menos de 98,5 por ciento y no más de 100,5 por ciento de $C_{17}H_{24}BrNO_3$, calculado sobre la sustancia seca y debe cumplir con las siguientes especificaciones.

Caracteres generales - Polvo blanco. Se oscurece lentamente al exponerse a la luz.. Funde aproximadamente a 190 °C. Muy soluble en agua; fácilmente soluble en alcohol; prácticamente insoluble en acetona y éter.

Sustancia de referencia - Metilbromuro de Homatropina SR-FA.

CONSERVACIÓN

En envases inactivos de cierre perfecto.

ENSAYOS

Identificación

A - Absorción infrarroja <460>. *En fase sólida.* [NOTA: si se observan diferencias en los espectros, disolver la muestra y la *Sustancia de referencia* en metanol, recristalizar cada solución mediante el agregado de dioxano y registrar nuevamente los espectros.]

B - Absorción ultravioleta <470>

Solvente: alcohol.

Concentración: 1 mg por ml.

Las absortividades a 258 nm, calculadas sobre la sustancia seca, no deben diferir en más de 3,0 %.

C - El agregado de yoduromercuriato de potasio (SR) a una solución de Metilbromuro de Homatropina 1 en 50 debe producir un precipitado blanco o levemente amarillo. Soluciones de hidróxidos alcalinos o carbonatos no deben producir precipitado aun cuando la solución de Metilbromuro de Homatropina sea concentrada [NOTA: esta característica es diferencial con muchos otros alcaloides.]

D - El agregado de reineckato de amonio (SR) a una solución de Metilbromuro de Homatropina 1 en 50 debe producir un precipitado rojo.

E - Una solución de Metilbromuro de Homatropina 1 en 20 debe responder al ensayo para *Bromuro* <410>.

Determinación del pH <250>

Entre 4,5 y 6,5; determinado sobre una solución 1 en 100.

Pérdida por secado <680>

Secar a 105 °C durante 3 horas: no debe perder más de 0,25 % de su peso.

Determinación del residuo de ignición <270>

No más de 0,2 %.

Homatropina, atropina y otros alcaloides solanáceos

Agregar unas gotas de hidróxido de amonio 6 N a 1,0 ml de solución de Metilbromuro de Homatropina 1 en 50, agregar 5 ml de cloroformo y agitar. Evaporar hasta sequedad la fase clorofórmica en un baño de vapor. Calentar el residuo con 1,5 ml de una solución preparada disolviendo 500 mg de cloruro mercuríco en 25 ml de una mezcla de alcohol y agua (5:3): no se debe producir coloración amarilla o roja.

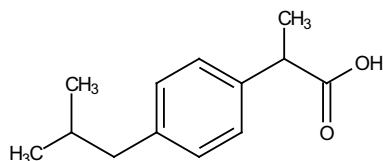
Impurezas orgánicas volátiles <520>

Método I.

VALORACIÓN

Pesar exactamente alrededor de 700 mg de Metilbromuro de Homatropina, disolver en una mezcla de 50 ml de ácido acético glacial y 10 ml de acetato mercuríco (SR). Agregar 1 gota de cristal violeta (SR) y titular con ácido perclórico 0,1 N (SV) hasta punto final verde-azul. Realizar una determinación con un blanco y hacer las correcciones necesarias (ver 780. *Volumetría*). Cada ml de ácido perclórico 0,1 N equivale a 37,03 mg de $C_{17}H_{24}BrNO_3$.

IBUPROFENO



C₁₃H₁₈O₂ PM: 206,3 15687-27-1

Definición - Ibuprofeno es Ácido (±) α-metil-4-(2-metilpropil)bencenoacético. Debe contener no menos de 97,0 por ciento y no más de 103,0 por ciento de C₁₃H₁₈O₂, calculado sobre la sustancia anhidra y debe cumplir con las siguientes especificaciones.

Caracteres generales - Polvo cristalino blanco o casi blanco. Muy soluble en acetona, alcohol, cloroformo y metanol; poco soluble en acetato de etilo; prácticamente insoluble en agua.

Sustancia de referencia - Ibuprofeno SR-FA.

CONSERVACIÓN

En envases de cierre perfecto.

ENSAYOS

Identificación

A - Absorción infrarroja <460>. *En suspensión*. [NOTA: no se debe secar la muestra ni la *Sustancia de referencia*.]

B - Absorción ultravioleta <470>

Concentración: 250 µg por ml.

Solvente: hidróxido de sodio 0,1 N.

Las absorbividades a 264 y 273 nm, calculadas sobre la sustancia anhidra, no deben diferir en más de 3,0 %.

C - Examinar los cromatogramas obtenidos en *Valoración*. El tiempo de retención del pico principal en el cromatograma obtenido a partir de la *Preparación muestra* debe ser similar al obtenido con la *Preparación estándar*.

Determinación de agua <120>

Titulación volumétrica directa. No más de 1,0 %.

Determinación del residuo de ignición <270>

No más de 0,5 %.

Límite de Metales pesados <590>

Método II. No más de 0,002 %.

Límite de 4-isobutilacetofenona

A partir de los cromatogramas de la *Preparación muestra* y la *Solución estándar de 4-isobutilacetofenona* obtenidos según se indica en *Valoración*, calcular el porcentaje de

4-isobutilacetofenona (C₁₂H₁₆O) en la porción de Ibuprofeno en ensayo, empleando las respuestas de los picos de 4-isobutilacetofenona relativas al estándar interno. No debe contener más de 0,1 %.

Pureza cromatográfica

Sistema cromatográfico - Emplear un equipo para cromatografía de líquidos con un detector ultravioleta ajustado a 214 nm y una columna de 15 cm × 4 mm con fase estacionaria constituida por octadecilsilano químicamente unido a partículas porosas de sílice de 5 µm de diámetro. Mantener la columna a 30,0 ± 0,2 °C. El caudal debe ser aproximadamente 2 ml por minuto.

Fase móvil - Agua, previamente ajustada a pH 2,5 con ácido fosfórico, y acetonitrilo (134:68). Hacer los ajustes necesarios (ver *Aptitud del sistema* en 100. *Cromatografía*).

Solución muestra - Preparar una solución de Ibuprofeno en acetonitrilo de aproximadamente 5 mg por ml.

Solución de resolución - Preparar una solución de Ibuprofeno y valerofenona en acetonitrilo de aproximadamente 5 mg de cada uno por ml.

Aptitud del sistema (ver 100. *Cromatografía*) - Cromatografiar la *Solución de resolución* y registrar las respuestas de los picos según se indica en *Procedimiento*: los tiempos de retención relativos deben ser aproximadamente 0,8 para valerofenona y 1,0 para ibuprofeno; la resolución *R* entre los picos de valerofenona e ibuprofeno no debe ser menor de 2,0.

Procedimiento - Inyectar en el cromatógrafo aproximadamente 5 µl de la *Solución muestra*, registrar los cromatogramas y medir las respuestas de los picos. Calcular el porcentaje de cada impureza en la porción de Ibuprofeno en ensayo, en relación a la suma de las respuestas de todos los picos. No debe contener más de 0,3 % de cualquier impureza individual y la suma de todas las impurezas no debe ser mayor de 1,0 %.

Impurezas orgánicas volátiles <520>

Método III.

Solvente: dimetilsulfóxido.

VALORACIÓN

Sistema cromatográfico - Emplear un equipo para cromatografía de líquidos con un detector ultravioleta ajustado a 254 nm y una columna de 25 cm × 4,6 mm con fase estacionaria constituida por octadecilsilano químicamente unido a partículas porosas de sílice de 3 a 10 µm de diámetro. El caudal debe ser aproximadamente 2 ml por minuto.

Fase móvil - Disolver 4,0 g de ácido cloroacético en 400 ml de agua, ajustar a pH 3,0 con hidróxido de amonio y agregar 600 ml de acetonitrilo.

Filtrar y desgasificar. Hacer los ajustes necesarios (ver *Aptitud del sistema* en 100. *Cromatografía*).

Solución del estándar interno - Preparar una solución de valerofenona en *Fase móvil* de aproximadamente 0,35 mg por ml.

Solución estándar de 4-isobutilacetofenona - Disolver cuantitativamente una cantidad exactamente pesada de 4-isobutilacetofenona en acetonitrilo para obtener una solución de aproximadamente 0,6 mg por ml. Transferir 2,0 ml de esta solución a un matraz aforado de 100 ml, completar a volumen con *Solución del estándar interno* y mezclar para obtener una solución de aproximadamente 0,012 mg de 4-isobutilacetofenona por ml.

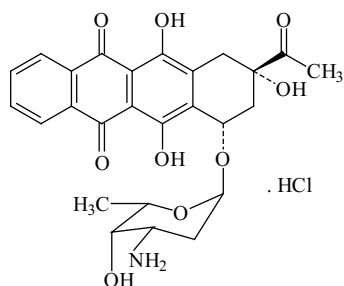
Preparación estándar - Disolver una cantidad exactamente pesada de Ibuprofeno SR-FA en *Solución del estándar interno* para obtener una solución de aproximadamente 12 mg por ml.

Preparación muestra - Pesar exactamente alrededor de 1.200 mg de Ibuprofeno, transferir a un matraz aforado de 100 ml, completar a volumen con *Solución del estándar interno* y mezclar.

Aptitud del sistema (ver 100. *Cromatografía*) - Cromatografiar la *Preparación estándar* y registrar las respuestas de los picos según se indica en *Procedimiento*: los tiempos de retención relativos deben ser aproximadamente 1,4 para el estándar interno y 1,0 para ibuprofeno; la resolución *R* entre los picos de ibuprofeno y del estándar interno no debe ser menor de 2,5; la desviación estándar relativa para inyecciones repetidas no debe ser mayor de 2,0 %. Cromatografiar la *Solución estándar de 4-Isobutilacetofenona* y registrar las respuestas de los picos según se indica en *Procedimiento*: los tiempos de retención relativos deben ser aproximadamente 1,0 para valerofenona y 1,2 para 4-isobutilacetofenona; los factores de asimetría para los picos individuales no deben ser mayores de 2,5; la resolución *R* entre los picos de valerofenona y 4-isobutilacetofenona no debe ser menor de 2,5; la desviación estándar relativa para inyecciones repetidas no debe ser mayor de 2,0 %.

Procedimiento - Inyectar por separado en el cromatógrafo volúmenes iguales (aproximadamente 5 µl) de la *Preparación estándar*, la *Preparación muestra* y la *Solución estándar de 4-isobutilacetofenona*, registrar los cromatogramas y medir las respuestas de los picos principales. Calcular la cantidad de $C_{13}H_{18}O_2$ en la porción de Ibuprofeno en ensayo.

IDARUBICINA, CLORHIDRATO DE



$C_{26}H_{27}NO_9 \cdot HCl$ PM: 534,0 57852-57-0

Definición - Clorhidrato de Idarubicina es Clorhidrato de (7*S*-*cis*)-9-acetil-7-[(3-amino-2,3,6-trideoxi- α -L-lixo-hexopiranosil)oxi]-7,8,9,10-tetrahidro-6,9,11-trihidroxi-5,12-naftacenodiona. Debe contener no menos de 960 μ g y no más de 1.030 μ g de $C_{26}H_{27}NO_9 \cdot HCl$ por mg, calculado sobre la sustancia anhidra y debe cumplir con las siguientes especificaciones.

Caracteres generales - Polvo rojo anaranjado a rojo amarronado. Soluble en metanol; poco soluble en agua; insoluble en acetona y éter etílico.

Sustancia de referencia - Clorhidrato de Idarubicina SR-FA.

CONSERVACIÓN

En envases de cierre perfecto.

Precaución - Manipular el Clorhidrato de Idarubicina con sumo cuidado, evitando la inhalación de sus partículas y el contacto con la piel.

ENSAYOS

Identificación

A - Absorción infrarroja <460>. En Fase sólida.

B - Examinar los cromatogramas obtenidos en Valoración. El tiempo de retención del pico principal en el cromatograma obtenido a partir de la Preparación muestra se debe corresponder con el obtenido en la Preparación estándar.

Determinación del pH <250>

Entre 5,0 y 6,5; determinado sobre una solución de aproximadamente 5 mg por ml.

Determinación de agua <120>

Titulación volumétrica directa. No más de 5,0 %.

Cristalinidad

Colocar partículas de Clorhidrato de Idarubicina en aceite mineral, sobre un portaobjetos de vidrio.

Examinar la mezcla empleando un microscopio óptico con luz polarizada: las partículas deben presentar birrefringencia y posiciones de extinción cuando se gira la platina del microscopio, excepto cuando se declara la forma amorfa, donde la mayoría de las partículas no presentan dichas propiedades.

Pureza cromatográfica

Empleando el cromatograma de la Preparación muestra obtenido en Valoración y omitiendo el pico debido al solvente, calcular el porcentaje de cada impureza en la porción de Clorhidrato de Idarubicina en ensayo, en relación a la suma de las respuestas de todos los picos. No debe contener más de 1,0 % de cualquier impureza individual y la suma de todas las impurezas no debe ser mayor de 3,0 %.

VALORACIÓN

Sistema cromatográfico - Emplear un equipo para cromatografía de líquidos con un detector ultravioleta ajustado a 254 nm y una columna de 25 cm \times 4,6 mm con fase estacionaria constituida por trimetilsilano químicamente unido a partículas porosas de sílice de 3 a 10 μ m de diámetro. El caudal debe ser aproximadamente 2,0 ml por minuto.

Fase móvil - Agua, acetonitrilo, metanol y ácido fosfórico (540:290:170:2). Disolver 1,0 g de laurilsulfato de sodio en 1 litro de esta mezcla y ajustar a pH 3,6 \pm 0,1 con hidróxido de sodio 2 N. Filtrar y desgasificar. Hacer los ajustes necesarios (ver Aptitud del sistema en 100. Cromatografía).

Diluyente - Proceder según se indica en Fase móvil, excepto que debe omitirse el agregado de laurilsulfato de sodio.

Solución de resolución - Preparar una solución acuosa que contenga 1 mg de clorhidrato de idarubicina por ml. Transferir 2,0 ml de esta solución a un tubo de ensayo y agregar 20 μ l de ácido clorhídrico. Calentar en un baño de aceite a 95 °C durante 8 minutos. Mezclar 1,0 ml de esta solución con 9 ml de Diluyente. La solución así preparada contiene una mezcla de 4-demetoxidaunorubicinona e idarubicina.

Preparación estándar - Disolver una cantidad exactamente pesada de Clorhidrato de Idarubicina SR-FA en Diluyente para obtener una solución de aproximadamente 500 μ g por ml.

Preparación muestra - Pesar exactamente alrededor de 50 mg de Clorhidrato de Idarubicina y transferir a un matraz aforado de 100 ml. Disolver y completar a volumen con Diluyente y mezclar.

Aptitud del sistema (ver 100. Cromatografía) - Cromatografiar la Solución de resolución y registrar las respuestas de los picos según se indica en Procedimiento: los tiempos de retención relativos de-

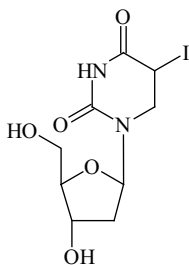
ben ser aproximadamente 0,5 para 4-demetoxidaunorubicinona y 1,0 para idarubicina; la resolución R entre los picos de 4-demetoxidaunorubicinona e idarubicina no debe ser menor de 9,5. Cromatografiar la *Preparación estándar* y registrar las respuestas de los picos según se indica en *Procedimiento*: el factor de capacidad k para el pico de idarubicina no debe ser menor a 10 ni mayor a 20; la eficiencia de la columna para el pico de idarubicina no debe ser menor de 3.000 platos teóricos; el factor de asimetría no debe ser menor de 0,85 ni mayor de 1,2; la desviación estándar relativa para inyecciones repetidas no debe ser mayor de 2,0 %.

Procedimiento - Inyectar por separado en el cromatógrafo volúmenes iguales (aproximadamente 20 μ l) de la *Preparación estándar* y la *Preparación muestra*, registrar los cromatogramas y medir las respuestas de los picos principales. Calcular la cantidad de $C_{26}H_{27}NO_9 \cdot HCl$ en la porción de Clorhidrato de Idarubicina en ensayo.

ROTULADO

Indicar en el rótulo cuando Clorhidrato de Idarubicina es amorfo.

IDOXURIDINA



$C_9H_{11}IN_2O_5$ PM: 354,1 54-42-2

Definición - Idoxuridina es 2'-Desoxi-5-iodouridina. Debe contener no menos de 98,0 por ciento y no más de 101,0 por ciento de $C_9H_{11}IN_2O_5$, calculado sobre la sustancia seca y debe cumplir con las siguientes especificaciones.

Caracteres generales - Polvo cristalino blanco; prácticamente inodoro. Poco soluble en agua y alcohol; prácticamente insoluble en cloroformo y éter.

Sustancia de referencia - Idoxuridina SR-FA.

CONSERVACIÓN

En envases inactínicos de cierre perfecto.

ENSAYOS

Identificación

A - Absorción infrarroja <460>. *En suspensión*.

B - Absorción ultravioleta <470>

Solvente: solución reguladora de pH 12,0, preparada disolviendo 7,46 g de cloruro de potasio y 24 ml de hidróxido de sodio 1 N en 2 litros de agua.

Concentración: 35 μ g por ml.

Las absorptividades a 279 nm, calculadas sobre la sustancia seca, no deben diferir en más de 2,0 %.

Pérdida por secado <680>

Pesar exactamente alrededor de 500 mg de Idoxuridina y secar al vacío a 60 °C durante 2 horas: no debe perder más de 1,0 % de su peso.

Sustancias relacionadas

Fase estacionaria - Emplear una placa para cromatografía en capa delgada (ver 100. *Cromatografía*) recubierta con gel de sílice para cromatografía con indicador de fluorescencia, de 0,25 mm de espesor.

Fase móvil - Alcohol isopropílico, cloroformo y amoníaco concentrado (SR) (50:40:10).

Diluyente - Amoníaco concentrado (SR) y metanol (1:5).

Solución muestra - Disolver 200 mg de Idoxuridina en *Diluyente* y diluir a 5 ml con el mismo solvente.

Solución estándar A - Disolver 20 mg de 5-iodouracilo, 20 mg de 2'-desoxiuridina y 20 mg de 5-bromo-2'-desoxiuridina en *Diluyente* y diluir a 100 ml con el mismo solvente.

Solución estándar B - Disolver 200 mg de Idoxuridina SR-FA en 5 ml de *Solución estándar A*.

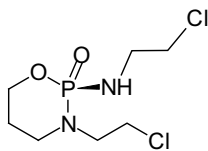
Solución estándar C - Diluir 1 ml de la *Solución muestra* a 10 ml con *Diluyente* y mezclar. Diluir 1 ml de esta solución a 20 ml con *Diluyente*.

Procedimiento - Aplicar por separado sobre la placa 5 μ l de la *Solución muestra*, 5 μ l de la *Solución estándar A*, 5 μ l de la *Solución estándar B* y 5 μ l de la *Solución estándar C*. Desarrollar los cromatogramas dos veces consecutivas hasta que el frente del solvente haya recorrido aproximadamente tres cuartas partes de la longitud de la placa. Secar la placa con una corriente de aire frío luego de cada desarrollo y examinar bajo luz ultravioleta a 254 nm: ninguna mancha correspondiente a 5-iodouracilo, 2'-desoxiuridina o 5-bromo-2'-desoxiuridina en el cromatograma obtenido a partir de la *Solución muestra*, debe ser más intensa que las manchas correspondientes obtenidas con la *Solución estándar A* (0,5 %); a excepción de la mancha principal o las correspondientes a 5-iodouracilo, 2'-desoxiuridina y 5-bromo-2'-desoxiuridina, ninguna mancha debe ser más intensa que la obtenida con la *Solución estándar C* (0,5 %). El ensayo sólo es válido si el cromatograma obtenido con la *Solución estándar B* presenta cuatro manchas claramente diferenciadas.

VALORACIÓN

Pesar exactamente alrededor de 250 mg de Idoxuridina y disolver en 20 ml de dimetilformamida previamente neutralizada con metóxido de sodio 0,1 N en tolueno (SV), empleando una solución de 300 mg de azul de timol en 100 ml de metanol como indicador. Titular con metóxido de sodio 0,1 N en tolueno (SV) hasta punto final azul, evitando la absorción de dióxido de carbono de la atmósfera. Realizar una determinación con un blanco y hacer las correcciones necesarias (ver 780. *Volumetría*). Cada ml de metóxido de sodio 0,1 N equivale a 35,41 mg de $C_9H_{11}IN_2O_5$.

IFOSFAMIDA



y enantiómero

$C_7H_{15}Cl_2N_2O_2P$ PM: 261,1 3778-73-2

Definición - Ifosfamida es 2-Óxido de 3-(2-cloroetil)-[(2-cloroetil)amino]tetrahidro-2H-1,3,2-oxazafosforina. Debe contener no menos de 98,0 por ciento y no más de 102,0 por ciento de $C_7H_{15}Cl_2N_2O_2P$, calculado sobre la sustancia anhidra y debe cumplir con las siguientes especificaciones.

Caracteres generales - Polvo cristalino blanco. Higroscópico. Funde aproximadamente a 40 °C. Muy soluble en acetato de etilo, alcohol, cloruro de metileno, isopropanol y metanol; fácilmente soluble en agua; muy poco soluble en hexano.

Sustancia de referencia - Ifosfamida SR-FA.

CONSERVACIÓN

En envases de cierre perfecto. Almacenar a temperatura menor a 25 °C.

Precaución - Manipular Ifosfamida con sumo cuidado, dado que es un potente citotóxico, con sospechada acción cancerígena.

ENSAYOS

Identificación

A - Absorción infrarroja <460>. En fase sólida.

B - Examinar los cromatogramas obtenidos en Valoración. El tiempo de retención del pico principal en el cromatograma obtenido a partir de la Preparación muestra se debe corresponder con el obtenido en la Preparación estándar.

Determinación de la rotación óptica <170>

Rotación específica: Entre $-0,10^\circ$ y $+0,10^\circ$.

Determinación del pH <250>

Entre 4,0 y 7,0; determinado sobre una solución 1 en 10.

Determinación de agua <120>

Titulación volumétrica directa. No más de 0,3 %.

Límite de cloruro

Solución estándar - Pesar exactamente alrededor de 118,7 mg de cloruro de sodio, transferir a un matraz aforado de 200 ml, disolver con agua, com-

pletar a volumen con el mismo solvente y mezclar. Esta solución contiene 360 ppm de cloruro.

Procedimiento - Transferir 10,0 ml de Solución estándar a un vaso de precipitados y agregar 90 ml de agua y 10 ml de ácido acético. Titular con nitrato de plata 0,01 N [NOTA: preparar la solución de nitrato de plata en el día de su uso], determinando el punto final potenciométricamente empleando un sistema de electrodos de plata-cloruro de plata. Registrar el volumen V_1 de nitrato de plata 0,01 N consumido. Pesar exactamente alrededor de 2,0 g de Ifosfamida, transferir a un vaso de precipitados y agregar 90 ml de agua y 10 ml de ácido acético. Agregar 10,0 ml de Solución estándar y, si fuera necesario, agitar por rotación hasta disolución completa. Titular con nitrato de plata 0,01 N del mismo modo que se indicó anteriormente y registrar el volumen V_2 de nitrato de plata 0,01 N consumido. Calcular la diferencia de volúmenes de nitrato de plata 0,01 N consumido entre las dos determinaciones $\Delta V = V_1 - V_2$; la diferencia de volúmenes no debe ser mayor de 1,0 ml (0,018 %).

Fósforo insoluble en cloroformo

Solución de molibdato de amonio - [NOTA: preparar esta solución en el día de su uso]. Disolver 25 g de molibdato de amonio en 300 ml de agua (Solución A). Agregar cuidadosamente 75 ml de ácido sulfúrico a 100 ml de agua, enfriar a temperatura ambiente y diluir con agua a 200 ml (Solución B). Mezclar la Solución A y la Solución B para obtener la Solución de molibdato de amonio.

Solución de hidroquinona - Disolver 0,5 g de hidroxiquinona en 100 ml de agua y agregar una gota de ácido sulfúrico concentrado [NOTA: si esta solución se oscurece, desecharla].

Solución de sulfito de sodio - [NOTA: preparar esta solución en el día de su uso]. Preparar una solución de sulfito de sodio en agua de aproximadamente 200 mg por ml.

Solución madre de fósforo - Pesar exactamente alrededor de 0,1824 g de fosfato diácido de potasio, transferir a un matraz aforado de 1 litro, disolver, completar a volumen con agua y mezclar.

Solución de fósforo - [NOTA: preparar esta solución en el día de su uso]. Transferir 10,0 ml de Solución madre de fósforo a un matraz aforado de 100 ml, completar a volumen con agua y mezclar.

Solución estándar de fósforo - Transferir 10,0 ml de Solución de fósforo a un matraz aforado de 100 ml, completar a volumen con agua y mezclar.

Solución muestra - Pesar exactamente alrededor de 1,0 g de Ifosfamida, transferir a un matraz aforado de 100 ml, disolver en 50 ml de agua, completar a volumen con el mismo solvente y mezclar. Trans-

ferir 10 ml de esta solución a una ampolla de decantación y agregar 5 ml de agua. Agregar 15 ml de cloroformo, agitar vigorosamente durante 30 segundos, dejar separar las fases y descartar la fase inferior clorofórmica. Repetir esta operación cuatro veces más, cada vez con 15 ml de cloroformo y desechando siempre la fase clorofórmica luego de cada extracción. Transferir la fase acuosa a un erlenmeyer, lavar la ampolla de decantación con dos porciones de 5 ml de agua cada una y recolectar todos los lavados acuosos en el mismo erlenmeyer. Agregar 3 ml de ácido sulfúrico y calentar bajo campana hasta la aparición de humos blancos. Retirar el erlenmeyer del calor y agitar suavemente. Agregar 0,6 ml de peróxido de hidrógeno y calentar nuevamente hasta la aparición de humos blancos. [NOTA: si la solución no resultara incolora, repetir el agregado de peróxido de hidrógeno y el calentamiento, hasta que desaparezca todo el color]. Enfriar a temperatura ambiente, agregar 25 ml de agua y cuidadosamente agregar 10 ml de solución de hidróxido de amonio. Enfriar a temperatura ambiente, agregar 2 gotas de fenoltaleína (SR) y ácido clorhídrico, gota a gota, hasta la desaparición del color rosado. Transferir el contenido del erlenmeyer a un matraz aforado de 100 ml, completar a volumen con agua y mezclar.

Solución blanco - Transferir 3 ml de ácido sulfúrico a un erlenmeyer, agregar 0,6 ml de peróxido de hidrógeno y proceder según se indica para *Solución muestra*, comenzando donde dice "calentar nuevamente hasta la aparición de humos blancos...".

Procedimiento - Transferir 15,0 ml de *Solución muestra*, 15,0 ml de *Solución estándar de fósforo* y 15,0 ml de *Solución blanco*, a sendos matraces aforados de 25 ml. Agregar a cada uno de ellos 2,5 ml de *Solución de molibdato de amonio*, agitar suavemente por rotación y dejar reposar durante 30 segundos aproximadamente. Agregar rápidamente a cada uno de ellos y en el siguiente orden: 2,5 ml de *Solución de hidroquinona* y 2,5 ml de *Solución de sulfito de sodio*. Completar a volumen con agua, mezclar y dejar reposar durante 30 minutos. Determinar las absorbancias de las soluciones obtenidas a partir de la *Solución muestra* y la *Solución estándar de fósforo*, en celdas de 1 cm, a la longitud de onda de máxima absorción, aproximadamente 730 nm, empleando la *Solución blanco* como blanco. Calcular el porcentaje de fósforo insoluble en cloroformo, en la porción de Ifosfamida en ensayo. No debe contener más de 0,0415 %.

Límite de clorhidrato de 2-cloroetilamina

Sistema cromatográfico - Emplear un equipo para cromatografía de gases con un detector de ionización a la llama y una columna de 1,8 m × 2,0 mm con fase estacionaria líquida constituida por compuesto de polietilenglicol de alto peso molecular (aproximadamente 15.000) con ligando diepóxido, al 10 % que contenga 2 % de hidróxido de potasio sobre un soporte formado por tierra silícea para cromatografía de gases que ha sido calcinada a 900 °C mezclando diatomea con Na₂CO₃ [NOTA: la tierra silícea se lava con ácido y luego con agua hasta neutralidad, pero no se lava con bases. La tierra silícea puede ser silanizada al tratarla con un agente como dimetildiclorosilano para bloquear los grupos silanol superficiales] de malla de 80 a 100. Mantener el inyector, el horno y el detector aproximadamente a 200, 140 y 300 °C, respectivamente. Emplear nitrógeno como gas transportador con un caudal de aproximadamente 25 ml por minuto.

Solución estándar - Preparar una solución de clorhidrato de 2-cloroetilamina en *N,N*-dimetilacetamida, de aproximadamente 0,025 mg por ml.

Solución muestra - Pesar exactamente alrededor de 100 mg de Ifosfamida, transferir a un matraz aforado de 10,0 ml, disolver en *N,N*-dimetilacetamida, completar a volumen con el mismo solvente y mezclar hasta disolución completa.

Procedimiento - Inyectar por separado en el cromatógrafo volúmenes iguales (aproximadamente 1,0 µl) de la *Solución estándar* y la *Solución muestra*, registrar los cromatogramas y medir las respuestas de los picos correspondientes a clorhidrato de 2-cloroetilamina. Calcular el contenido en porcentaje de clorhidrato de 2-cloroetilamina en la porción de Ifosfamida en ensayo. No debe contener más de 0,25 %.

Ensayos de esterilidad <370>

Cuando en el rótulo se indique que Ifosfamida es estéril, debe cumplir con los requisitos.

Ensayo de endotoxinas bacterianas <330>

Cuando en el rótulo se indique que Ifosfamida es estéril, no debe contener más de 0,125 Unidades de Endotoxina por mg de ifosfamida.

Límite de metales pesados <590>

Método I. No más de 0,002 %.

VALORACIÓN

[NOTA: preparar concomitantemente la *Preparación muestra* y la *Preparación estándar* en el día de su uso].

Sistema cromatográfico - Emplear un equipo para cromatografía de líquidos con un detector ultravioleta ajustado a 195 nm y una columna de 30 cm × 3,9 mm con fase estacionaria constituida por octadecilsilano químicamente unidos a partículas porosas de sílice de 3 a 10 µm de diámetro. El caudal debe ser aproximadamente 1,5 ml por minuto.

Fase móvil - Agua y acetonitrilo (70:30). Filtrar y desgasificar. Hacer los ajustes necesarios (ver *Aptitud del sistema* en 100. *Cromatografía*).

Solución del estándar interno - Pesar exactamente alrededor de 50 mg de *Etilparabeno*, transferir a un matraz aforado de 100 ml, disolver con 25 ml de metanol, completar a volumen con agua y mezclar.

Preparación estándar - Pesar exactamente alrededor de 15 mg de Ifosfamida SR-FA, transferir a un matraz aforado de 25 ml, agregar 1,0 ml de *Solución del estándar interno*, completar a volumen con agua y mezclar.

Preparación muestra - Pesar exactamente alrededor de 150 mg de Ifosfamida, transferir a un matraz aforado de 250 ml, agregar 10,0 ml de *Solución del estándar interno*, completar a volumen con agua y mezclar.

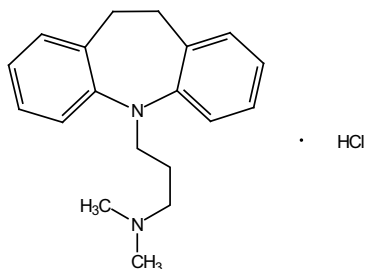
Aptitud del sistema (ver 100. *Cromatografía*) - Cromatografiar la *Preparación estándar* y registrar las respuestas de los picos según se indica en *Procedimiento*: la resolución *R* entre los picos de Ifosfamida y etilparabeno no debe ser menor de 6,0; la desviación estándar relativa para inyecciones repetidas no debe ser mayor de 2,0 %.

Procedimiento - Inyectar por separado en el cromatógrafo volúmenes iguales (aproximadamente 25 µl) de la *Preparación estándar* y la *Preparación muestra*, registrar los cromatogramas y medir las respuestas de los picos principales. Calcular la cantidad en mg de C₇H₁₅Cl₂N₂O₂P en la porción de Ifosfamida ensayo.

ROTULADO

Cuando Ifosfamida esté destinada a la preparación de formas farmacéuticas de administración parenteral, indicar en el rótulo que es estéril y libre de endotoxinas bacterianas.

IMIPRAMINA, CLORHIDRATO DE



$C_{19}H_{24}N_2 \cdot HCl$ PM: 316,9 113-52-0

Definición - Clorhidrato de Imipramina es Monoclorhidrato de 5-3-(dimetilaminopropil)-10,11-dihidro-5H-dibenz[b,f]azepina. Debe contener no menos de 98,5 por ciento y no más de 101,0 por ciento de $C_{19}H_{24}N_2 \cdot HCl$, calculado sobre la sustancia seca y debe cumplir con las siguientes especificaciones.

Caracteres generales - Polvo cristalino blanco o ligeramente amarillo. Fácilmente soluble en agua y alcohol; insoluble en éter.

Sustancia de referencia - Clorhidrato de Imipramina SR-FA.

CONSERVACIÓN

En envases inactivos de cierre perfecto.

ENSAYOS

Identificación

A - Absorción infrarroja <460>. *En fase sólida.*

B - Absorción ultravioleta <470>

Solvente: ácido clorhídrico 0,1 N.

Concentración: 20 μ g por ml.

Las absorptividades a 250 nm, calculadas sobre la sustancia seca, no deben diferir en más de 3,0 %.

Determinación del punto de fusión <260>

Entre 170 y 174 °C.

Pérdida por secado <680>

Secar a 105 °C durante 2 horas: no debe perder más de 0,5 % de su peso.

Determinación del residuo de ignición <270>

No más de 0,1 %.

Límite de metales pesados <590>

Método II. No más de 0,001 %.

Sustancias relacionadas

Fase estacionaria - Emplear una placa para cromatografía en capa delgada (ver 100. *Cromato-*

grafía) recubierta con gel de sílice para cromatografía de 0,25 mm de espesor.

Fase móvil - Acetato de etilo, ácido acético glacial, agua y ácido clorhídrico (55:35:5:5).

Solución muestra - Disolver 250 mg de Clorhidrato de Imipramina en metanol y diluir a 10 ml con el mismo solvente. [NOTA: preparar en el momento de su uso.]

Solución estándar A - Diluir 1,0 ml de la *Solución muestra* a 10 ml con metanol. Diluir 1,0 ml de esta solución a 50 ml con el mismo solvente.

Solución estándar B - Disolver 5 mg de iminodibencilo en metanol y diluir a 100 ml con el mismo solvente. [NOTA: preparar en el momento de su uso.]

Revelador - Preparar una solución de dicromato de potasio de aproximadamente 5 g por litro en una mezcla de agua y ácido sulfúrico (4:1).

Procedimiento - Aplicar por separado sobre la placa 10 μ l de la *Solución muestra* y 10 μ l de las *Soluciones estándar A* y *B*. Dejar secar las aplicaciones y desarrollar los cromatogramas hasta que el frente del solvente haya recorrido aproximadamente tres cuartas partes de la longitud de la placa. Retirar la placa de la cámara, marcar el frente del solvente y dejar secar al aire durante 5 minutos. Pulverizar sobre la placa con *Revelador* y examinar de inmediato. El cromatograma obtenido a partir de la *Solución muestra* debe presentar una mancha principal de color azul. La mancha correspondiente a iminodibencilo en el cromatograma obtenido a partir de la *Solución muestra* no debe ser más intensa que la obtenida con la *Solución estándar B* (0,2 %); y a excepción de la mancha principal y la mancha correspondiente a iminodibencilo en el cromatograma obtenido a partir de la *Solución muestra*, ninguna mancha debe ser más intensa que la obtenida con la *Solución estándar A* (0,2 %).

Impurezas orgánicas volátiles <520>

Método I.

VALORACIÓN

Pesar exactamente alrededor de 250 mg de Clorhidrato de Imipramina, disolver en 50 ml de alcohol y agregar 5 ml ácido clorhídrico 0,01 N. Titular con hidróxido de sodio 0,1 N (SV), determinando el punto final potenciométricamente. Realizar una determinación con un blanco y hacer las correcciones necesarias (ver 780. *Volumetría*). Determinar el volumen de hidróxido de sodio 0,1 N agregado entre los dos puntos de inflexión. Cada ml de hidróxido de sodio 0,1 N equivale a 31,69 mg de $C_{19}H_{24}N_2 \cdot HCl$.

IODO

I₂ PM: 253,8 7553-56-2

Definición - Iodo debe contener no menos de 99,8 por ciento y no más de 100,5 por ciento de I y debe cumplir con las siguientes especificaciones.

Caracteres generales - Placas o granulos de color gris-violáceo con brillo metálico. Fácilmente soluble en cloroformo, disulfuro de carbono, éter y tetracloruro de carbono; soluble en alcohol y en soluciones de ioduros; moderadamente soluble en glicerina; muy poco soluble en agua.

CONSERVACIÓN

En envases inactínicos de cierre perfecto.

ENSAYOS

Identificación

A - Las soluciones de Iodo 1 en 1.000 en cloroformo y en disulfuro de carbono deben ser de color violeta.

B - A una solución de Iodo saturada, agregar almidón-ioduro de potasio (SR): se debe producir un color azul. Cuando la mezcla se calienta a ebullición, el color debe desaparecer pero reaparece cuando se enfría, a menos que se haya sometido a ebullición prolongada.

Límite de residuo no volátil

Transferir 5,0 g de Iodo a una cápsula de porcelana previamente pesada, calentar en un baño de vapor hasta que se haya eliminado el iodo y secar a 105 °C durante 1 hora: el residuo debe corresponder a no más de 0,05 %.

Cloruros y bromuros

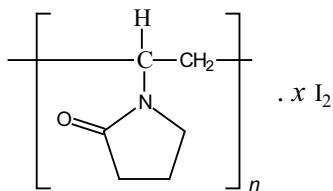
Triturar 250 mg de Iodo finamente pulverizado con 10 ml de agua y filtrar la solución. Agregar gota a gota ácido sulfuroso (libre de cloruro), previamente diluido con varios volúmenes de agua hasta que el color del iodo desaparezca. Agregar 5 ml de hidróxido de amonio 6 N, seguidos de 5 ml de nitrato de plata (SR) en pequeñas porciones. Filtrar y acidificar el filtrado con ácido nítrico: el líquido resultante no debe presentar más turbidez que el de un control realizado con las mismas cantidades de los mismos reactivos a los cuales se les ha agregado 0,10 ml de ácido clorhídrico 0,020 N, omitiéndose el ácido sulfuroso (0,028 % como cloruro).

VALORACIÓN

Transferir 500 mg de Iodo pulverizado a un erlenmeyer, previamente pesado, con tapón de vidrio. Insertar el tapón, pesar exactamente, y agregar 1 g

de ioduro de potasio disuelto en 5 ml de agua. Diluir a aproximadamente 50 ml con agua, agregar 1 ml de ácido clorhídrico 3 N y titular con tiosulfato de sodio 0,1 N (SV), agregando 3 ml de almidón (SR) cerca del punto final. Realizar una determinación con un blanco y hacer las correcciones necesarias (ver 780. *Volumetría*). Cada ml de tiosulfato de sodio 0,1 N equivale a 12,69 mg de I.

iodo Povidona



$(C_6H_9NO)_n \cdot xI_2$

25655-41-8

Definición - Iodo Povidona es un homopolímero de 1-Etenil-2-pirrolidinona, compuesto con iodo. Es un complejo de Iodo con Povidona. Debe contener no menos de 9,0 por ciento y no más de 12,0 por ciento de iodo disponible (I_2), calculado sobre la sustancia seca y debe cumplir con las siguientes especificaciones.

Caracteres generales - Polvo amorfo de color marrón amarillento a marrón rojizo, con un débil olor característico. Sus soluciones son ácidas frente al papel de tornasol. Soluble en agua y alcohol; prácticamente insoluble en acetona, cloroformo, éter, éter de petróleo y tetracloruro de carbono.

CONSERVACIÓN

En envases de cierre perfecto.

ENSAYOS

Identificación

A - Absorción infrarroja <460>. Proceder según se indica en *Identificación por medio de espectros de referencia*.

B - Agregar 1 gota de una solución de Iodo Povidona 1 en 10 a una mezcla de 1 ml de almidón (SR) y 9 ml de agua: se debe producir un color azul profundo.

Determinación del pH <250>

Entre 1,5 y 5,0, determinado a partir de una solución preparada disolviendo 1 g de Iodo Povidona en 10 ml de agua libre de dióxido de carbono.

Pérdida por secado <680>

Secar 500 mg de Iodo Povidona entre 100 y 105 °C durante 3 horas: no debe perder más de 8,0 % de su peso.

Determinación del residuo de ignición <270>

Inapreciable, determinado sobre 2 g.

Ioduro

Determinación de la cantidad total de iodo - Pesar exactamente alrededor de 500 mg de Iodo Povidona, transferir a un erlenmeyer de 250 ml y disolver con 100 ml de agua. Agregar bisulfito de sodio (SR) hasta que el color del iodo haya desapa-

recido. Agregar 25,0 ml de nitrato de plata 0,1 N (SV) y 10 ml de ácido nítrico y mezclar. Titular el nitrato de plata en exceso con tiocianato de amonio 0,1 N (SV), empleando sulfato férrico amónico (SR) como indicador. Realizar una determinación con un blanco y hacer las correcciones necesarias (ver *Titulaciones residuales* en 780. *Volumetría*). Cada ml de nitrato de plata 0,1 N equivale a 12,69 mg de I. Del porcentaje total de iodo, calculado sobre la sustancia seca, restar el porcentaje de iodo disponible (ver *Valoración de iodo disponible*) para obtener el porcentaje de ioduro. Debe contener no más de 6,6 %, calculado sobre la sustancia seca.

Límite de metales pesados <590>

Método II. No más de 0,002 %.

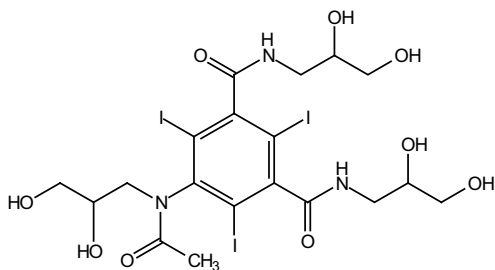
Determinación de nitrógeno <200>

Debe contener no menos de 9,5 % y no más de 11,5 % de N, calculado sobre la sustancia seca.

VALORACIÓN DE IODO DISPONIBLE

Pesar exactamente alrededor de 5 g de Iodo Povidona, transferir a un vaso de precipitados de 400 ml y agregar 200 ml de agua. Cubrir el vaso de precipitados y agitar mecánicamente a temperatura ambiente durante no más de 1 hora para disolver tan completamente como sea posible. Titular de inmediato con tiosulfato de sodio 0,1 N (SV), agregar 3 ml de almidón (SR) cerca del punto final. Realizar una determinación con un blanco y hacer las correcciones necesarias. Cada ml de tiosulfato de sodio 0,1 N equivale a 12,69 mg de I.

IOHEXOL



$C_{19}H_{26}I_3N_3O_9$ PM: 821,1 66108-95-0

Definición - Iohexol es 5-[Acetil(2,3-dihidroxi-propil)-amino]-*N,N'*-bis(2,3-dihidroxi-propil)-2,4,6-triiodo-1,3-bencenodicarboxamida. Debe contener no menos de 98,0 por ciento y no más de 102,0 por ciento de $C_{19}H_{26}I_3N_3O_9$, calculado sobre la sustancia anhidra y debe cumplir con las siguientes especificaciones.

Caracteres generales - Polvo blanco o casi blanco, higroscópico e inodoro. Muy soluble en agua y metanol; prácticamente insoluble en clorofórmico y éter.

Sustancias de referencia - Iohexol SR-FA. Impureza A de Iohexol SR-FA: 5-(acetilamino)-*N,N'*-bis(2,3-dihidroxi-propil)-2,4,6-triiodo-1,3-bencenodicarboxamida. Impureza B de Iohexol SR-FA: 5-amino-*N,N'*-bis(2,3-dihidroxi-propil)-2,4,6-triiodo-1,3-bencenodicarboxamida. Impureza C de Iohexol SR-FA: *N,N'*-bis(2,3-dihidroxi-propil)-5-nitro-1,3-bencenodicarboxamida.

CONSERVACIÓN

En envases inactivos bien cerrados.

ENSAYOS

Identificación

A - Absorción infrarroja <460>. *En fase sólida.*

B - Absorción ultravioleta <470>

Solvente: agua.

Concentración: 1 en 100.000.

C - Aplicar la siguiente técnica cromatográfica.

Fase estacionaria - Emplear una placa para cromatografía en capa delgada (ver 100. *Cromatografía*) recubierta con gel de sílice para cromatografía con indicador de fluorescencia, de 0,25 mm de espesor.

Fase móvil - Alcohol *n*-butílico, agua y ácido acético glacial (50:25:11).

Solución estándar - Disolver una cantidad de Iohexol SR-FA en metanol para obtener una solución de aproximadamente 10 mg por ml.

Solución muestra - Disolver una cantidad de Iohexol en metanol para obtener una solución de aproximadamente 10 mg por ml.

Procedimiento - Aplicar por separado sobre la placa 10 μ l de la *Solución muestra* y 10 μ l de la *Solución estándar*. Dejar secar las aplicaciones y desarrollar los cromatogramas hasta que el frente del solvente haya recorrido aproximadamente tres cuartas partes de la longitud de la placa. Retirar la placa de la cámara, marcar el frente del solvente, dejar secar al aire y examinar bajo luz ultravioleta a 254 nm: en el cromatograma obtenido a partir de la *Solución muestra* se deben observar dos manchas (isómeros *endo* y *exo*) cada una de ellas similar en tamaño e intensidad a la mancha principal correspondiente y al mismo valor de R_f en la *Solución estándar*. La mancha con el menor valor de R_f corresponde al isómero *endo*.

D - Calentar 500 mg de Iohexol en un crisol: se deben producir vapores de color violeta.

Transparencia de la solución

Pesar exactamente alrededor de 16,18 g de Iohexol, transferir a un matraz aforado de 25 ml, completar a volumen con agua y mezclar. Filtrar a través de un filtro de 0,22 μ m: la absorbancia de la solución determinada en celdas de 1 cm, a 400, 420 y 450 nm, con un espectrofotómetro y empleando agua como blanco, no debe ser mayor de 0,180; 0,030 y 0,015, respectivamente.

Determinación de la rotación óptica <170>

Rotación específica: Entre -0,5° y +0,5°.

Solución muestra: 50 mg por ml, en agua.

Determinación de agua <120>

Titulación volumétrica directa. No más de 4,0 %.

Límite de metales pesados <590>

Método I. No más de 0,002 %.

Aminas aromáticas libres

Solución muestra - Pesar exactamente alrededor de 200 mg de Iohexol, transferir a un matraz aforado de 50 ml, agregar 15 ml de agua y mezclar para disolver.

Solución estándar - Disolver una cantidad exactamente pesada de Impureza B de Iohexol SR-FA en agua para obtener una solución de aproximadamente 10 μ g por ml. Transferir 10 ml de esta solución a un matraz aforado de 50 ml y agregar 5 ml de agua.

Blanco - Transferir 15 ml de agua a un matraz aforado de 50 ml.

Procedimiento - Colocar los matraces que contienen la *Solución muestra*, la *Solución estándar* y el *Blanco* en un baño de hielo y enfriar durante

5 minutos. [NOTA: al realizar los pasos siguientes, mantener los matraces en el baño de hielo el mayor tiempo posible hasta que se hayan agregado todos los reactivos]. Proceder con cada matraz del siguiente modo: agregar 3,0 ml de ácido clorhídrico 5 N y agitar por rotación. Agregar 2,0 ml de solución de nitrito de sodio 1 en 50, mezclar y dejar reposar durante 4 minutos. Luego agregar 2,0 ml de solución de ácido sulfámico 1 en 25, agitar y dejar reposar durante 1 minuto. [Precaución - Se produce una presión considerable]. Retirar los matraces del baño de hielo y agregar a cada uno 2,0 ml de una solución 1 en 1.000, recientemente preparada, de diclorhidrato *N*-(1-naftil) etilendiamina en propilenglicol diluido (7 en 10) y mezclar. Completar a volumen con agua, mezclar y dejar reposar durante 5 minutos. Determinar las absorbancias de la *Solución muestra* y la *Solución estándar*, en celdas de 5 cm a la longitud de onda de máxima absorción, aproximadamente 495 nm, con un espectrofotómetro, contra el *Blanco*. La absorbancia de la *Solución muestra* no debe ser mayor que la de la *Solución estándar* (0,05 %).

Iodo libre

Pesar exactamente alrededor de 2,1 g de Iohexol, transferir a un tubo de centrifuga de 50 ml provisto de un tapón, agregar 20 ml de agua y agitar vigorosamente para disolver. [NOTA: se puede calentar suavemente la solución para ayudar a disolver pero se debe enfriar a temperatura ambiente antes de proceder]. Agregar 5 ml de tolueno y 5 ml de ácido sulfúrico 2 N, agitar y centrifugar a alta velocidad durante 15 minutos: la fase orgánica no debe presentar color rojo o rosado.

Ioduro libre

Pesar exactamente alrededor de 5,0 g de Iohexol, transferir a un recipiente apropiado, agregar 20 ml de agua y titular con nitrato de plata 0,001 N (SV), empleando un electrodo de plata combinado con un electrodo de referencia apropiado, determinando el punto final potenciométricamente (ver 780. *Volumetría*). Cada ml de nitrato de plata 0,001 N equivale a 126,9 µg de iodo: no debe contener más de 0,001 %.

Compuestos iónicos

[NOTA: lavar todo el material de vidrio cinco veces con agua destilada.] Medir la resistencia específica R_{esp} a 20 °C, de una solución acuosa 1 en 50, empleando un conductímetro apropiado (ver 70. *Conductividad*). Calcular la conductividad específica κ , por la fórmula siguiente:

$$(1/R_{esp})10^6$$

La conductividad específica de la solución no debe ser mayor que la de una solución de cloruro de sodio 0,0002 % (0,01 % de compuestos iónicos).

Límite de metanol, alcohol isopropílico y metoxietanol

Sistema cromatográfico - Emplear un equipo para cromatografía de gases con un detector de ionización a la llama y una columna de sílice fundida de 30 m × 0,53 mm recubierta con una película de 3 µm de espesor de 94 % dimetilpolisiloxano y 6 % cianopropilfenil polisiloxano. Equilibrar la columna a 40 °C durante 5 minutos, luego aumentar a razón de 10 °C por minuto hasta 100 °C y mantener a esta temperatura durante 1 minuto. Mantener el inyector y el detector a 140 y 250 °C, respectivamente. Se debe emplear helio como gas transportador; el caudal debe ser aproximadamente 14 ml por minuto.

Solución del estándar interno - Preparar una solución de alcohol butílico secundario en agua de aproximadamente 0,05 mg por ml.

Solución estándar A - Pesar exactamente alrededor de 0,6 g de metanol, transferir a un matraz aforado de 1.000 ml, agregar 100 ml de agua y mezclar. Pesar exactamente alrededor de 0,6 g de alcohol isopropílico, diluir con 100 ml de agua, agregar a la solución anterior y mezclar. Pesar exactamente alrededor de 0,6 g de metoxietanol, diluir con 100 ml de agua, agregar a la solución anterior, completar a volumen con agua y mezclar.

Solución estándar B - Transferir 10 ml de la *Solución estándar A* a un matraz aforado de 50 ml, completar a volumen con agua y mezclar. Transferir 10 ml de esta solución a un matraz aforado de 100 ml, completar a volumen con agua y mezclar.

Solución estándar C - Transferir 5 ml de la *Solución estándar A* a un matraz aforado de 100 ml, completar a volumen con agua y mezclar.

Solución estándar D - Transferir 10 ml de la *Solución estándar A* a un matraz aforado de 100 ml, completar a volumen con agua y mezclar.

Solución estándar E - Transferir 10 ml de *Solución estándar D* y 10 ml de *Solución del estándar interno* a un matraz aforado de 50 ml, completar a volumen con agua y mezclar. Transferir 6 ml de esta solución a un recipiente con tapa y sellar. Calentar el recipiente sellado a 95 °C durante 15 minutos.

Solución muestra A - Pesar exactamente alrededor de 6,25 g de Iohexol, transferir a un matraz aforado de 25 ml. Agregar 5 ml de *Solución del estándar interno*, completar a volumen con agua y mezclar.

Solución muestra B - Transferir 5 ml de la *Solución muestra A* y 1 ml de agua a un recipiente con

tapa y sellar. Calentar el recipiente sellado a 95 °C durante 15 minutos.

Solución muestra C - Transferir 5 ml de *Solución muestra A* y 1 ml de *Solución estándar B* a un recipiente con tapa y sellar. Calentar el recipiente sellado a 95 °C durante 15 minutos.

Solución muestra D - Transferir 5 ml de *Solución muestra A* y 1 ml de *Solución estándar C* a un recipiente con tapa y sellar. Calentar el recipiente sellado a 95 °C durante 15 minutos.

Solución muestra E - Transferir 5 ml de *Solución muestra A* y 1 ml de *Solución estándar D* a un recipiente con tapa y sellar. Calentar el recipiente sellado a 95 °C durante 15 minutos.

Aptitud del sistema (ver 100. *Cromatografía*) - Cromatografiar la *Solución estándar E* y registrar las respuestas de los picos según indica en *Procedimiento*: los tiempos de retención relativos deben ser aproximadamente 0,3 para metanol, 0,5 para alcohol isopropílico, 1,0 para alcohol butílico secundario y 1,3 para metoxietanol; la resolución *R* entre los picos de metanol y alcohol isopropílico no debe ser menor de 2,5; la desviación estándar relativa para inyecciones repetidas no debe ser mayor de 5 %.

Procedimiento - Inyectar por separado en el cromatógrafo mediante un inyector de espacio libre superior, volúmenes iguales (aproximadamente 2 ml) de las *Soluciones muestra B, C, D, E* y la *Solución estándar E*. Registrar los cromatogramas y medir las respuestas de los picos principales. Calcular la relación entre la respuesta del pico de metanol, alcohol isopropílico y metoxietanol, según corresponda, y el estándar interno. Graficar los cocientes en función de las cantidades agregadas por g de Iohexol. Extrapolar en el gráfico hasta interceptar con el eje de concentración. La distancia entre este punto y el origen de coordenadas representa la concentración en mg por g de metanol, alcohol isopropílico o metoxietanol en la porción de Iohexol en ensayo. No debe contener más de 0,005 % de metanol y alcohol isopropílico y no más de 0,002 % de metoxietanol.

Límite de 3-cloro-1,2-propanodiol

Sistema cromatográfico - Emplear un equipo para cromatografía de gases con un detector de ionización a la llama y una columna de sílice fundida de 25 m × 0,33 mm recubierta con una película de 1 µm de polimetilfenilsiloxano. Mantener la columna a 80 °C durante 2 minutos, luego aumentar a razón de 15 °C por minuto hasta alcanzar 170 °C y mantener a esta temperatura durante 2 minutos. Mantener el inyector y el detector a 230 y 250 °C, respectivamente. Se debe emplear helio como gas

transportador con un caudal de aproximadamente 1 ml por minuto.

Solución estándar - Pesar exactamente alrededor de 500 mg de 3-cloro-1,2-propanodiol y disolver en 100 ml de acetato de metilo. Diluir 1 ml de esta solución a 100 ml con acetato de metilo.

Solución muestra - Pesar exactamente alrededor de 1,0 g de Iohexol y disolver en 2 ml de agua. Extraer con cuatro porciones de 2 ml de acetato de metilo y combinar los extractos. Secar los extractos combinados con sulfato de sodio anhidro, filtrar y concentrar hasta un volumen de 2 ml.

Aptitud del sistema (ver 100. *Cromatografía*) - Cromatografiar la *Solución estándar* y registrar las respuestas de los picos según se indica en *Procedimiento*: el tiempo de retención de 3-cloro-1,2-propanodiol debe ser aproximadamente 8 minutos.

Procedimiento - Inyectar por separado en el cromatógrafo con un inyector sin flujo dividido, volúmenes iguales (aproximadamente 2 µl) de la *Solución estándar* y la *Solución muestra*, registrar los cromatogramas y medir las respuestas de todos los picos. Calcular la cantidad en mg de 3-cloro-1,2-propanodiol en la porción de Iohexol en ensayo: no debe contener más de 100 ppm.

Sustancias relacionadas

Sistema cromatográfico - Emplear un equipo para cromatografía de líquidos con un detector ultravioleta ajustado a 254 nm y una columna de 25 cm × 4,6 mm con fase estacionaria constituida por octadecilsilano químicamente unido a partículas porosas de sílice de 3 a 10 µm de diámetro. El caudal debe ser aproximadamente 1 ml por minuto. Programar el cromatógrafo con mezclas variables de *Solución A* y *Solución B* aumentando el porcentaje de *Solución A* en la *Fase móvil* de 1 a 13 % a razón de 0,2 % por minuto.

Solución A - Acetonitrilo.

Solución B - Agua.

Fase móvil - Emplear mezclas variables de *Solución A* y *Solución B* según se indica en *Sistema cromatográfico*.

Solución de aptitud del sistema - Disolver una cantidad exactamente pesada de Iohexol, Impureza A de Iohexol SR-FA y de Impureza C de Iohexol SR-FA en agua para obtener una solución de aproximadamente 1,5; 0,0075 y 0,0069 mg por ml, respectivamente.

Solución muestra - Pesar exactamente alrededor de 75 mg de Iohexol, transferir a un matraz aforado de 50 ml, completar a volumen con agua y mezclar.

Aptitud del sistema (ver 100. *Cromatografía*) - Cromatografiar la *Solución de aptitud del sistema* y registrar las respuestas de los picos según se indica

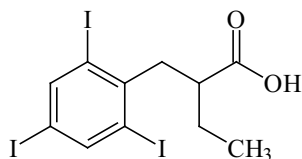
en *Procedimiento*: el tiempo de retención de la sustancia *O*-alquilada debe ser entre 1,1 y 1,4, relativo a 1,0 para el isómero *exo* de Iohexol; la resolución *R* entre los picos de Impureza A de Iohexol SR-FA y la Impureza C de Iohexol SR-FA no debe ser menor de 20,0; la respuesta del pico de Impureza C de Iohexol SR-FA debe ser $0,5 \pm 0,1$ % de la respuesta total de todos los picos del cromatograma.

Procedimiento - Inyectar en el cromatógrafo aproximadamente 10 μ l de la *Solución muestra*, registrar el cromatograma y medir las respuestas de todos los picos. Calcular el porcentaje de sustancias *O*-alquiladas en la porción de Iohexol en ensayo, en relación a la suma de las respuestas de todos los picos: no debe contener más de 0,1 % de cualquier impureza individual, no más de 0,6 % de sustancias *O*-alquiladas y la suma de todas las impurezas no debe ser mayor de 0,3 %.

VALORACIÓN

Pesar exactamente alrededor de 500 mg de Iohexol, transferir a un erlenmeyer de 125 ml con tapón de vidrio, agregar 25 ml de hidróxido de sodio 1,25 N y 500 mg de polvo de cinc. Conectar el erlenmeyer a un refrigerante y calentar a reflujo la mezcla durante 1 hora. Enfriar el erlenmeyer a temperatura ambiente, lavar el refrigerante con 20 ml de agua y filtrar. Lavar el erlenmeyer y el filtro con porciones pequeñas de agua y agregar los lavados al filtrado. Agregar 5 ml de ácido acético glacial y titular con nitrato de plata 0,1 N (SV), determinando el punto final potenciométricamente (ver 780. *Volumetría*). Cada ml de nitrato de plata 0,1 N equivale a 27,37 mg de $C_{19}H_{26}I_3N_3O_9$.

IOPANOICO, ÁCIDO



$C_{11}H_{12}I_3NO_2$ PM: 570,9 96-83-3

Definición - Ácido Iopanoico es el Ácido (\pm)-3-Amino- α -etil-2,4,6-triiodohidrocínámico. Debe contener una cantidad de iodo equivalente a no menos de 97,0 por ciento y no más de 101,0 por ciento de $C_{11}H_{12}I_3NO_2$, calculado sobre la sustancia seca y debe cumplir con las siguientes especificaciones.

Caracteres generales - Polvo casi blanco o blanco amarillento. Fotosensible. Soluble en alcohol, cloroformo, éter y en soluciones de hidróxidos y carbonatos alcalinos; insoluble en agua.

Sustancia de referencia - Ácido Iopanoico SR-FA.

CONSERVACIÓN

En envases inactivos de cierre perfecto.

ENSAYOS

Identificación

Pesar exactamente alrededor de 100 mg de Ácido Iopanoico, transferir a un crisol, mezclar con 500 mg de carbonato de sodio y calentar hasta carbonizar. Enfriar, agregar 5 ml de agua caliente, calentar en baño de vapor durante 5 minutos y filtrar: la solución debe responder a los ensayos para *Ioduro* <410>.

Sustancias relacionadas

Fase estacionaria - Emplear una placa para cromatografía en capa delgada (ver 100. *Cromatografía*) recubierta con gel de sílice para cromatografía con indicador de fluorescencia, de 0,25 mm de espesor.

Fase móvil - Dioxano, metanol, tolueno y amoníaco concentrado (50:20:20:10).

Diluyente - Metanol y amoníaco (97:3).

Solución muestra A - Pesar exactamente alrededor de 1,0 g de Ácido Iopanoico, transferir a un matraz aforado de 10 ml, disolver y completar a volumen con *Diluyente*.

Solución muestra B - Transferir 1 ml de la *Solución muestra A* a un matraz aforado de 10 ml y completar a volumen con *Diluyente*.

Solución estándar A - Pesar exactamente alrededor de 50 mg Ácido Iopanoico SR-FA, transferir

a un matraz aforado de 5 ml, disolver y completar a volumen con *Diluyente*.

Solución estándar B - Transferir 1 ml de la *Solución muestra B* a un matraz aforado de 50 ml y completar a volumen con *Diluyente*.

Procedimiento - Aplicar por separado sobre la placa 5 μ l de la *Solución muestra A* y 5 μ l de la *Solución estándar B*. Dejar secar las aplicaciones y desarrollar los cromatogramas hasta que el frente del solvente haya recorrido aproximadamente tres cuartas partes de la longitud de la placa. Retirar la placa de la cámara, marcar el frente del solvente y dejar secar. Examinar bajo luz ultravioleta a 254 nm. A excepción de la mancha principal en el cromatograma obtenido a partir de la *Solución muestra A*, ninguna mancha debe ser más intensa que la mancha principal obtenida con la *Solución estándar B* (0,2 %).

Determinación del punto de fusión <260>

Entre 152 y 158 °C, con descomposición.

Pérdida por secado <680>

Secar a 105 °C durante 1 hora: no debe perder más de 1,0 % de su peso.

Determinación del residuo de ignición <270>

No más de 0,1 %.

Iodo libre

Agitar durante 1 minuto 200 mg de Ácido Iopanoico con 2 ml de agua y 2 ml de cloroformo: la fase clorofórmica no debe presentar color violeta.

Haluros

Pesar exactamente alrededor de 500 mg de Ácido Iopanoico, transferir a una probeta de 50 ml con tapón de vidrio, agregar 10 ml de ácido nítrico 2 N y 15 ml de agua, agitar durante 5 minutos y filtrar a través de papel de filtro: 10 ml del filtrado no debe presentar mayor turbidez que la producida con 0,05 ml de ácido clorhídrico 0,020 N (ver 560. *Límite de cloruro y sulfato*).

Límite de metales pesados <590>

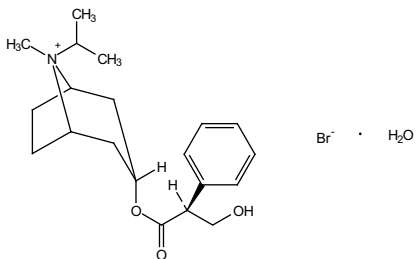
Método II. No más de 0,002 %.

VALORACIÓN

Pesar exactamente alrededor de 250 mg de Ácido Iopanoico, transferir a un erlenmeyer de 250 ml con tapón de vidrio. Agregar 30 ml de hidróxido de sodio 1,25 N y 500 mg de cinc en polvo y calentar la mezcla a reflujo durante 30 minutos. Enfriar a temperatura ambiente, lavar el refrigerante con 20 ml de agua y filtrar la mezcla. Lavar el erlenmeyer y el filtro con pequeñas porciones de agua, agregando los lavados al filtrado. Agregar al filtrado 5 ml de ácido acético glacial y 1 ml de tetrabromofenoltaleinato de etilo (SR) y titular con nitrato

de plata 0,05 N (SV) hasta que el color amarillo del precipitado cambie a verde. Realizar una determinación con un blanco y hacer las correcciones necesarias (ver 780. *Volumetría*). Cada ml de nitrato de plata 0,05 N equivale a 9,516 mg de $C_{11}H_{12}I_3NO_2$.

IPRATROPIO, BROMURO DE



$C_{20}H_{30}BrNO_3 \cdot H_2O$ PM: 430,4 22254-24-6

Definición - Bromuro de Ipratropio es Bromuro de (1*R*,3*r*,5*S*,8*r*)-3-[(*RS*)-3-hidroxi-2-fenilpropanoiloxi-8-metil-8-(1-metiletil)-8-azoniabicyclo[3.2.1]octan. Debe contener no menos de 99,0 por ciento y no más de 100,5 por ciento de $C_{20}H_{30}BrNO_3$, calculado sobre la sustancia anhidra y debe cumplir con las siguientes especificaciones.

Caracteres generales - Polvo cristalino blanco o casi blanco. Funde aproximadamente a 230 °C, con descomposición. Soluble en agua; fácilmente soluble en metanol; poco soluble en alcohol.

Sustancias de referencia - Bromuro de Ipratropio SR-FA. Bromuro de 8*s*-Ipratropio SR-FA.

ENSAYOS

Identificación

A - Absorción infrarroja <460>. *En fase sólida*.

B - Una solución debe responder al ensayo para Bromuro <410>.

C - Aplicar la siguiente técnica cromatográfica.

Fase estacionaria - Emplear una placa para cromatografía en capa delgada (ver 100. *Cromatografía*) recubierta con gel de sílice para cromatografía, de 0,25 mm de espesor.

Fase móvil - Cloruro de metileno, alcohol, agua y ácido fórmico anhidro (45:45:7,5:2,5).

Solución estándar - Disolver 10 mg de Bromuro de Ipratropio SR-FA en 2 ml de metanol.

Solución muestra - Disolver 5 mg de Bromuro de Ipratropio en 1 ml de metanol.

Revelador - Disolver 8 g de ioduro de potasio en suficiente agua para obtener 20 ml y agregar esta solución a una mezcla de 0,85 g de subnitrito de bismuto, 40 ml de agua y 10 ml de ácido acético glacial.

Procedimiento - Aplicar por separado sobre la placa 2 μ l de la *Solución muestra* y 2 μ l de la *Solución estándar*. Dejar secar las aplicaciones y desarrollar los cromatogramas hasta que el frente del solvente haya recorrido aproximadamente tres cuar-

tas partes de la longitud de la placa. Retirar la placa de la cámara, marcar el frente del solvente y secar al aire. Pulverizar sobre la placa con *Revelador*: la mancha principal en el cromatograma obtenido a partir de la *Solución muestra* debe ser similar en valor de R_f , color y tamaño a la obtenida con la *Solución estándar*.

Determinación del pH <250>

Entre 5,0 y 7,5, determinado sobre una solución de aproximadamente 10 mg por ml.

Determinación de la rotación óptica <170>

Rotación específica: Entre $-0,10^\circ$ y $+0,10^\circ$.

Solución muestra: 10 mg por ml, en agua.

Sustancias relacionadas

Sistema cromatográfico - Emplear un equipo para cromatografía de líquidos con un detector ultravioleta ajustado a 210 nm y una columna de 12,5 cm \times 4,0 mm con fase estacionaria constituida por octilsilano químicamente unido a partículas porosas de sílice de 5 μ m de diámetro. El caudal debe ser aproximadamente 2 ml por minuto.

Fase móvil - Disolver 1,0 g de metanosulfonato de sodio en una mezcla de 120 ml de acetonitrilo y 1 litro de ácido fosfórico 0,05 M. Hacer los ajustes necesarios (ver *Aptitud del sistema* en 100. *Cromatografía*).

Solución madre del estándar - Pesar exactamente alrededor de 25 mg de Bromuro de 8*s*-Ipratropio SR-FA, transferir a un matraz aforado de 200 ml, disolver en *Fase móvil*, completar a volumen con el mismo solvente y mezclar.

Solución estándar - Transferir 1 ml de *Solución madre del estándar* a un matraz aforado de 100 ml, completar a volumen con *Fase móvil* y mezclar.

Solución muestra - Pesar exactamente alrededor de 25 mg de Bromuro de Ipratropio, transferir a un matraz aforado de 100 ml, disolver en *Fase móvil*, completar a volumen con el mismo solvente y mezclar.

Solución de resolución - Emplear una solución preparada mezclando 1 volumen de *Solución muestra* y 2 volúmenes de *Solución madre del estándar*.

Aptitud del sistema (ver 100. *Cromatografía*) - Cromatografiar la *Solución de resolución* y registrar las respuestas de los picos según se indica en *Procedimiento*: la resolución R entre los picos de ipratropio y 8*s*-ipratropio debe ser mayor de 1,5. Cromatografiar la *Solución muestra* y registrar las respuestas de los picos según se indica en *Procedimiento*: el factor de asimetría del pico principal debe ser menor de 2,2. Cromatografiar la *Solución estándar* y registrar las respuestas de los picos según se indica en *Procedimiento*: la relación señal-ruido del pico principal debe ser mayor de 5,0.

Procedimiento - Inyectar por separado en el cromatógrafo volúmenes iguales (aproximadamente 20 µl) de la *Solución muestra*, la *Solución de resolución* y la *Solución estándar* y registrar los cromatogramas hasta dos veces el tiempo de retención del pico principal del cromatograma obtenido con la *Solución muestra*. La respuesta de cualquier pico correspondiente al 8s-ipratropio en el cromatograma obtenido a partir de la *Solución muestra* no debe ser mayor que la respuesta del pico obtenido con la *Solución estándar* (0,5 %); la respuesta de cualquier pico, excepto el pico principal y cualquier pico correspondiente al 8s-ipratropio, en el cromatograma obtenido a partir de la *Solución muestra* no debe ser mayor que la mitad de la respuesta del pico obtenido con la *Solución de estándar* (0,25 %).

Apo-ipratropio

Disolver 140 mg de Bromuro de Ipratropio en ácido clorhídrico 0,01 N y diluir a 100 ml con el mismo solvente. Medir la absorbancia de esta solución a 246 y 263 nm con un espectrofotómetro. Calcular el contenido porcentual de apo-ipratropio por la fórmula siguiente:

$$10(A_{246}/A_{263} - 0,863)$$

en la cual A_{246} y A_{263} son las absorbancias de la solución a 246 y 263 nm, respectivamente. No debe contener más de 0,5 %.

Determinación de agua <120>

Titulación volumétrica directa. Entre 3,9 y 4,4 %, determinada sobre 500 mg de muestra.

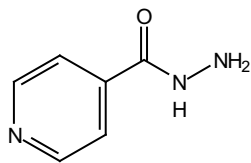
Determinación del residuo de ignición <270>

No más de 0,1 %.

VALORACIÓN

Pesar exactamente alrededor de 350 mg de Bromuro de Ipratropio, disolver en 50 ml de agua y agregar 3 ml de ácido nítrico diluido. Titular con nitrato de plata 0,1 N (SV), determinando el punto final potenciométricamente. Realizar una determinación con un blanco y hacer las correcciones necesarias (ver 780. *Volumetría*). Cada ml de nitrato de plata 0,1 N equivale a 41,24 mg de $C_{20}H_{30}BrNO_3$.

ISONIAZIDA



$C_6H_7N_3O$ PM: 137,1 54-85-3

Definición - Isoniazida es Hidrazida del ácido 4-piridincarboxílico. Debe contener no menos de 98,0 por ciento y no más de 102,0 por ciento de $C_6H_7N_3O$, calculado sobre la sustancia seca y debe cumplir con las siguientes especificaciones.

Caracteres generales - Cristales incoloros o blancos o polvo cristalino blanco. Inodoro. Se altera lentamente por exposición al aire y a la luz. Fácilmente soluble en agua; moderadamente soluble en alcohol; poco soluble en cloroformo; muy poco soluble en éter.

Sustancia de referencia - Isoniazida SR-FA.

CONSERVACIÓN

En envases inactivos de cierre perfecto.

ENSAYOS

Identificación

A - Absorción infrarroja <460>. *En fase sólida.*

B - Absorción ultravioleta <470>. Transferir 50 mg de Isoniazida a un matraz aforado de 500 ml, completar a volumen con agua y mezclar. Transferir 10,0 ml de esta solución a un matraz aforado de 100 ml, agregar 2,0 ml de ácido clorhídrico 0,1 N, completar a volumen con agua y mezclar: el espectro de absorción ultravioleta de la solución así obtenida debe presentar máximos y mínimos sólo a las mismas longitudes de onda que una solución similar de Isoniazida SR-FA.

Determinación del punto de fusión <260>

Entre 170 y 173 °C.

Determinación del pH <250>

Entre 6,0 y 7,5, determinado sobre una solución 1 en 10.

Determinación del residuo de ignición <270>

No más de 0,2 %.

Pérdida por secado <680>

Secar a 105 °C durante 4 horas: no debe perder más de 1,0 % de su peso.

Límite de metales pesados <590>

Método II. No más de 0,002 %.

Impurezas orgánicas volátiles <520>

Método I.

VALORACIÓN

Sistema cromatográfico - Emplear un equipo para cromatografía de líquidos con un detector ultravioleta ajustado a 254 nm y una columna 25 cm × 4,6 mm con fase estacionaria constituida por octadecilsilano químicamente unido a partículas porosas de sílice de 3 a 10 µm de diámetro. El caudal debe ser aproximadamente 1,5 ml por minuto.

Fase móvil - Disolver 4,4 g de docusato sódico en 600 ml de metanol, agregar 400 ml de agua, ajustar a pH 2,5 con ácido sulfúrico 2 N y mezclar. Hacer los ajustes necesarios (ver *Aptitud del sistema en 100. Cromatografía*).

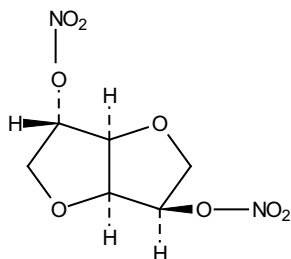
Preparación estándar - Disolver una cantidad exactamente pesada de Isoniazida SR-FA en *Fase móvil* y diluir cuantitativamente con *Fase móvil* para obtener una solución de aproximadamente 0,32 mg por ml.

Preparación muestra - Pesar exactamente alrededor de 16 mg de Isoniazida, transferir a un matraz aforado de 50 ml, disolver con *Fase móvil*, completar a volumen con *Fase móvil* y mezclar.

Aptitud del sistema (ver 100. *Cromatografía*) - Cromatografiar la *Preparación estándar* y registrar las respuestas de los picos según se indica en *Procedimiento*: la eficiencia de la columna determinada a partir del pico de isoniazida no debe ser menor de 1.800 platos teóricos; el factor de asimetría para el pico de isoniazida no debe ser mayor de 2,0; la desviación estándar relativa para inyecciones repetidas no debe ser mayor de 2,0 %.

Procedimiento - Inyectar por separado en el cromatógrafo volúmenes iguales (aproximadamente 10 µl) de la *Preparación estándar* y la *Preparación muestra*, registrar los cromatogramas y medir las respuestas de los picos principales. Calcular la cantidad de $C_6H_7N_3O$ en la porción de Isoniazida en ensayo.

ISOSORBIDA DILUIDO, DINITRATO DE



$C_6H_8N_2O_8$ PM: 236,1 87-33-2

Sinonimia - Dinitrato Diluido de Isosorbide.

Definición - Dinitrato de Isosorbida Diluido es una mezcla de 2,5-Dinitrato de 1,4:3,6-dianhidro-*D*-glucitol ($C_6H_8N_2O_8$) con Lactosa Monohidrato o Manitol. Debe contener no menos de 95,0 por ciento peso en peso y no más de 105,0 por ciento peso en peso de $C_6H_8N_2O_8$ y debe cumplir con las siguientes especificaciones.

Sustancias de referencia - Dinitrato de Isosorbida SR-FA. 2-Nitrato de Isosorbida SR-FA. Mononitrato de Isosorbida SR-FA.

CONSERVACIÓN

En envases inactivos de cierre perfecto.

ENSAYOS

Precaución - Manipular el dinitrato de isosorbida no diluido con extremo cuidado y en cantidades muy pequeñas ya que es un potente explosivo y puede estallar si se somete a golpes o calor excesivo.

Identificación

A - Absorción infrarroja <460>. En fase sólida. Emplear el residuo obtenido en *Determinación del punto de fusión*.

B - Aplicar la siguiente técnica cromatográfica.

Fase estacionaria - Emplear una placa para cromatografía en capa delgada (ver 100. *Cromatografía*) recubierta con gel de sílice para cromatografía que contenga aproximadamente 13 % de sulfato de calcio hemihidrato, de 0,25 mm de espesor.

Fase móvil - Cloruro de etileno, ácido acético glacial, metanol y agua (50:25:15:10). [NOTA: medir estos volúmenes con precisión, ya que un ligero exceso de agua puede ocasionar turbidez.]

Solución estándar A - Disolver 100 mg de lactosa en agua y diluir a 10 ml con el mismo solvente.

Solución estándar B - Disolver 100 mg de manitol en agua y diluir a 10 ml con el mismo solvente.

Solución estándar C - Mezclar volúmenes iguales de las *Soluciones estándar A* y *B*.

Solución muestra - Agitar una cantidad de Dinitrato de Isosorbida Diluido que corresponda a 100 mg de manitol o lactosa con 10 ml de agua y filtrar si fuera necesario.

Revelador 1 - Disolver 1 g de ácido *p*-aminobenzoico en una mezcla de 18 ml de ácido acético glacial, 20 ml de agua y 1 ml ácido fosfórico. Inmediatamente antes de usar, preparar una mezcla de esta solución y acetona (2:3).

Revelador 2 - Periodato de sodio (SR) al 0,2 %.

Procedimiento - Aplicar por separado sobre la placa 1 μ l de la *Solución estándar A*, la *Solución estándar B*, la *Solución estándar C* y la *Solución muestra*. Dejar secar las aplicaciones y desarrollar los cromatogramas hasta que el frente del solvente haya recorrido aproximadamente tres cuartas partes de la longitud de la placa. Secar bajo una corriente de aire caliente. Repetir inmediatamente el desarrollo empleando *Fase móvil* renovada. Secar la placa bajo una corriente de aire caliente. Pulverizar sobre la placa con *Revelador 1*. Secar la placa bajo una corriente de aire frío hasta eliminar la acetona y calentar a 100 °C durante 15 minutos. Dejar enfriar y pulverizar sobre la placa con *Revelador 2*. Secar la placa bajo una corriente de aire frío y calentar a 100 °C durante 15 minutos. La mancha principal en el cromatograma obtenido a partir de la *Solución muestra* debe ser similar en color, tamaño y en valor de R_f a la mancha principal en el cromatograma obtenido con la *Solución estándar A* para la lactosa o a la mancha principal del cromatograma obtenido con la *Solución estándar B* para el manitol. La identificación solo es válida si el cromatograma obtenido a partir de la *Solución estándar C* presenta dos manchas claramente separadas.

Determinación del punto de fusión <260>

Agitar una cantidad de Dinitrato de Isosorbida Diluido correspondiente a 25 mg de dinitrato de isosorbida con 10 ml de acetona durante 5 minutos. Filtrar, evaporar a sequedad a una temperatura menor a 40 °C y secar el residuo sobre pentóxido de fósforo a una presión de 5 mm Hg durante 16 horas. El punto de fusión del residuo debe estar comprendido entre 69 y 72 °C.

Nitratos inorgánicos

Fase estacionaria - Emplear una placa para cromatografía en capa delgada (ver 100. *Cromatografía*), recubierta con gel de sílice para cromatografía, de 0,25 mm de espesor.

Fase móvil - Tolueno, acetona y ácido acético glacial (60:30:15).

Solución de estándar - Disolver 10 mg de nitrato de potasio en 1 ml de agua y diluir a 100 ml con alcohol.

Solución muestra - Agitar una cantidad de Dinitrato de Isosorbida Diluido que corresponda a 100 mg de dinitrato de isosorbida con 5 ml de alcohol y filtrar.

Revelador - Disolver 750 mg de ioduro de potasio en 100 ml de agua, calentar a ebullición y agregar, mientras se agita, una solución de 500 mg de almidón soluble en 35 ml de agua. Calentar a ebullición durante 2 minutos y dejar enfriar.

Procedimiento - Aplicar por separado sobre la placa 10 µl de *Solución de referencia* y 10 µl de *Solución muestra*. Dejar secar las aplicaciones y desarrollar los cromatogramas hasta que el frente del solvente haya recorrido aproximadamente tres cuartas partes de la longitud de la placa. Secar la placa bajo corriente de aire hasta evaporación completa del ácido acético. Pulverizar sobre la placa con *Revelador* recientemente preparado. Exponer la placa a la luz ultravioleta de 254 nm durante 15 minutos y examinar con luz diurna. Ninguna mancha correspondiente al ion nitrato en el cromatograma obtenido a partir de la *Solución muestra* debe ser más intensa que la mancha obtenida con la *Solución de referencia* (0,5 %, calculado como nitrato de potasio).

5-Nitrato de isosorbida y 2-Nitrato de isosorbida

Preparación muestra A, Preparación estándar C, Preparación estándar D; Preparación estándar E y Fase móvil - Proceder según se indica en *Valoración*.

Sistema cromatográfico - Emplear un equipo para cromatografía de líquidos con un detector ultravioleta ajustado entre 210 y 215 nm y una columna de 25 cm × 4,6 mm con fase estacionaria constituida por aminopropilmetilsilano químicamente unida a partículas de sílice de 10 µm de diámetro. El caudal debe ser aproximadamente 1 ml por minuto.

Aptitud del sistema (ver 100. *Cromatografía*) - Cromatografiar la *Preparación estándar C* y registrar las respuestas de los picos según se indica en *Procedimiento*: ajustar la sensibilidad del equipo de manera que el pico principal del cromatograma obtenido a partir de la *Preparación estándar C* no sea menor al 20 % de la escala completa del registrador. Cromatografiar la *Preparación estándar E* y registrar las respuestas de los picos según se indica en *Procedimiento*: los tiempos de retención deben ser aproximadamente 5 minutos para dinitrato de

isosorbida, 8 minutos para 2-nitrato de isosorbida y 11 minutos para 5-nitrato de isosorbida. El ensayo solo es válido si en el cromatograma obtenido a partir de la *Preparación estándar E*, la resolución *R* entre los picos correspondientes al dinitrato de isosorbida y al 2-nitrato de isosorbida es mayor a 6,0.

Procedimiento - Inyectar por separado en el cromatógrafo volúmenes iguales (aproximadamente 10 µl) de *Preparación muestra A, Preparación estándar C y Preparación estándar D*. En el cromatograma obtenido a partir de la *Preparación muestra A*, la respuesta del pico correspondiente al 2-nitrato de isosorbida no debe ser mayor a la del pico principal obtenido en el cromatograma de la *Preparación estándar C* (0,5 %), y la respuesta del pico correspondiente al 5-nitrato de isosorbida no debe ser mayor a la del pico principal del cromatograma obtenido a partir de la *Preparación estándar D* (0,5 %).

VALORACIÓN

Sistema cromatográfico - Emplear un equipo para cromatografía de líquidos con un detector ultravioleta ajustado a 230 nm y una columna de 25 cm × 4,6 mm con fase estacionaria constituida por aminopropilmetilsilano químicamente unida a partículas de sílice de 10 µm de diámetro. El caudal debe ser aproximadamente 1 ml por minuto.

Fase móvil - 2,2,4-Trimetilpentano y alcohol (85:15). Filtrar y desgasificar. Hacer los ajustes necesarios (ver *Aptitud del sistema* en 100. *Cromatografía*).

Preparación estándar A - Transferir 25,0 mg de Dinitrato de Isosorbida SR-FA a un matraz aforado de 25 ml, suspender en 20 ml de *Fase móvil*, sonicar durante 15 minutos, y completar a volumen con *Fase móvil*. Filtrar la suspensión a través de un filtro de membrana.

Preparación estándar B - Transferir 1,0 ml de la *Preparación estándar A* a un matraz aforado de 10 ml y completar a volumen con *Fase móvil*.

Preparación estándar C - Disolver 10,0 mg de 2-Nitrato de Isosorbida SR-FA en *Fase móvil* y diluir a 10,0 ml con *Fase móvil*. Transferir 0,1 ml de esta solución a un matraz aforado de 20 ml y completar a volumen con *Fase móvil*.

Preparación estándar D - Disolver 10,0 mg de Mononitrato de Isosorbida SR-FA en *Fase móvil* y diluir hasta 10,0 ml con *Fase móvil*. Transferir 0,1 ml de esta solución a un matraz aforado de 20 ml y completar a volumen con *Fase móvil*.

Preparación estándar E - Disolver 5 mg de 2-Nitrato de Isosorbida SR-FA en *Fase móvil* y diluir hasta 10 ml con *Fase móvil*. A 1 ml de esta

solución agregar 0,5 ml de *Preparación estándar A* y diluir hasta 10 ml con *Fase móvil*.

Preparación muestra A - Transferir 25,0 mg de Dinitrato de Isosorbida a un matraz aforado de 25 ml, suspender en 20 ml de *Fase móvil*, sonicar durante 15 minutos, y completar a volumen con *Fase móvil*. Filtrar la suspensión a través de un filtro de membrana.

Preparación muestra B - Transferir 1,0 ml de la *Preparación muestra A* a un matraz aforado de 10 ml y completar a volumen con *Fase móvil*.

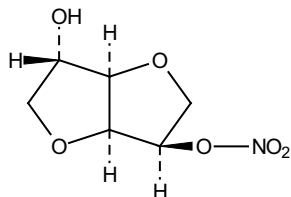
Aptitud del sistema (ver 100. *Cromatografía*) - Inyectar 20 µl de la *Preparación estándar B*. Ajustar la sensibilidad del sistema de modo que la respuesta del pico principal a partir de la *Preparación estándar B* sea al menos el 50 % de la escala completa del registrador. Si las respuestas de los picos correspondientes a dos inyecciones sucesivas difieren en más de 1,0 %, inyectar otras cuatro veces y calcular para las seis inyecciones la desviación estándar relativa. El ensayo solo es válido si la desviación estándar relativa para seis inyecciones repetidas no es menor de 2,0 %.

Procedimiento - Inyectar en el cromatógrafo volúmenes iguales (aproximadamente 20 µl) de la *Preparación muestra B* y la *Preparación estándar B*. Registrar los cromatogramas y medir las respuestas de todos los picos. Calcular la cantidad de $C_6H_8N_2O_8$ en la porción de Dinitrato de Isosorbida en ensayo.

ROTULADO

Indicar en el rótulo el contenido de Dinitrato de Isosorbida en porcentaje.

ISOSORBIDA DILUIDO, MONONITRATO DE



$C_6H_9NO_6$

PM: 191,1

16051-77-7

Sinonimia - Mononitrato de Isosorbide Diluido.

Definición - Mononitrato de Isosorbida Diluido es 5-Nitrato de 1,4:3,6-dianhidro-*D*-glucitol y es una mezcla seca de mononitrato de isosorbida y de *Lactosa Monohidrato* o *Manitol*. Debe contener no menos de 95,0 por ciento y no más de 105,0 por ciento de la cantidad declarada de $C_6H_9NO_6$ y debe cumplir con las siguientes especificaciones.

Sustancias de referencia - Mononitrato de Isosorbida SR-FA. 2-Nitrato de Isosorbida SR-FA. Dinitrato de Isosorbida SR-FA.

CONSERVACIÓN

En envases inactivos de cierre perfecto.

ENSAYOS

Identificación

A - Absorción infrarroja <460>. *En fase sólida*. Emplear el residuo obtenido en *Determinación del punto de fusión*.

B - Aplicar la siguiente técnica cromatográfica.

Fase estacionaria - Emplear una placa para cromatografía en capa delgada (ver 100. *Cromatografía*) recubierta con gel de sílice para cromatografía, de 0,25 mm de espesor.

Fase móvil - Cloruro de etileno, ácido acético anhidro, metanol y agua (50:25:15:10). [NOTA: medir estos volúmenes con exactitud, ya que un ligero exceso de agua puede ocasionar turbidez.]

Solución estándar A - Disolver 100 mg de lactosa en agua y diluir a 10 ml con el mismo solvente.

Solución estándar B - Disolver 100 mg de manitol en agua y diluir a 10 ml con el mismo solvente.

Solución estándar C - Mezclar volúmenes iguales de las *Soluciones estándar A* y *B*.

Solución muestra - Agitar una cantidad de Mononitrato de Isosorbida Diluido que corresponda a 100 mg de manitol o lactosa con 10 ml de agua y filtrar si fuera necesario.

Revelador 1 - Disolver 1 g de ácido *p*-aminobenzoico en una mezcla de 18 ml de ácido acético anhidro, 20 ml de agua y 1 ml ácido fosfórico.

co. Inmediatamente antes de usar, preparar una mezcla de esta solución y acetona (2:3).

Revelador 2 - Preparar una solución de periodato de sodio al 2 %.

Procedimiento - Aplicar por separado sobre la placa 1 μ l de la *Solución estándar A*, la *Solución estándar B*, la *Solución estándar C* y la *Solución muestra*. Dejar secar las aplicaciones y desarrollar los cromatogramas hasta que el frente del solvente haya recorrido aproximadamente tres cuartas partes de la longitud de la placa. Secar bajo una corriente de aire caliente. Repetir inmediatamente el desarrollo empleando *Fase móvil* renovada. Secar la placa bajo una corriente de aire caliente. Pulverizar sobre la placa con *Revelador 1*. Secar la placa bajo una corriente de aire frío hasta eliminar la acetona y calentar a 100 °C durante 15 minutos. Dejar enfriar y pulverizar sobre la placa con *Revelador 2*. Secar la placa bajo una corriente de aire frío y calentar a 100 °C durante 15 minutos. La mancha principal en el cromatograma obtenido a partir de la *Solución muestra* debe ser similar, en posición, color y tamaño a la mancha principal en el cromatograma obtenido con la *Solución estándar A* para la lactosa o a la mancha principal del cromatograma obtenido con la *Solución estándar B* para el manitol. El ensayo solo es válido si el cromatograma obtenido a partir de la *Solución estándar C* presenta dos manchas claramente separadas.

Determinación del punto de fusión <260>

Agitar una cantidad de Mononitrato de Isosorbida Diluido correspondiente a 25 mg de mononitrato de isosorbida con 10 ml de acetona durante 5 minutos. Filtrar, evaporar a sequedad a una temperatura menor a 40 °C y secar el residuo sobre pentóxido de fósforo a una presión de 5 mm Hg durante 16 horas. El punto de fusión del residuo debe estar comprendido entre 89 y 91 °C.

Nitratos inorgánicos

Fase estacionaria - Emplear una placa para cromatografía en capa delgada (ver 100. *Cromatografía*), recubierta con gel de sílice para cromatografía con indicador de fluorescencia, de 0,25 mm de espesor.

Fase móvil - Tolueno, acetona y ácido acético glacial (60:30:15).

Solución estándar - Disolver 10 mg de nitrato de potasio en 1 ml de agua y diluir a 100 ml con alcohol.

Solución muestra - Agitar una cantidad de Mononitrato de Isosorbida Diluido que corresponda a 100 mg de mononitrato de isosorbida con 5 ml de alcohol y filtrar.

Revelador - Disolver 750 mg de yoduro de potasio en 100 ml de agua, calentar a ebullición y agre-

gar, mientras se agita, una solución de 500 mg de almidón soluble en 35 ml de agua. Calentar a ebullición durante 2 minutos y dejar enfriar. [NOTA: preparar esta solución en el momento de su uso.]

Procedimiento - Aplicar por separado sobre la placa 10 µl de *Solución estándar* y 10 µl de *Solución muestra*. Dejar secar las aplicaciones y desarrollar los cromatogramas hasta que el frente del solvente haya recorrido aproximadamente tres cuartas partes de la longitud de la placa. Secar la placa bajo una corriente de aire hasta evaporación completa del ácido acético. Pulverizar sobre la placa con *Revelador*. Exponer la placa a luz ultravioleta de 254 nm durante 15 minutos y examinar con luz diurna. Ninguna mancha correspondiente al ión nitrato en el cromatograma obtenido a partir de la *Solución muestra* debe ser más intensa que la mancha obtenida con la *Solución estándar* (0,5 %, calculado como nitrato de potasio).

Dinitrato de isosorbida y 2-Nitrato de isosorbida

Preparación muestra A, Preparación estándar B, Preparación estándar C, Preparación estándar D y Fase móvil - Proceder según se indica en *Valoración*.

Sistema cromatográfico - Emplear un equipo para cromatografía de líquidos con un detector ultravioleta ajustado entre 210 y 215 nm y una columna de 25 cm × 4,6 mm con fase estacionaria constituida por aminopropilmetilsilano químicamente unido a partículas de sílice de 10 µm de diámetro. El caudal debe ser aproximadamente 1 ml por minuto.

Aptitud del sistema (ver 100. *Cromatografía*) - Cromatografiar la *Preparación estándar B* y registrar las respuestas de los picos según se indica en *Procedimiento*: ajustar la sensibilidad del equipo de manera que el pico principal del cromatograma obtenido a partir de la *Preparación estándar B* no sea menor al 20 % de la escala completa del registrador. Cromatografiar la *Preparación estándar D* y registrar las respuestas de los picos según se indica en *Procedimiento*: los tiempos de retención deben ser: aproximadamente 5 minutos para dinitrato de isosorbida, 8 minutos para 2-nitrato de isosorbida, 11 minutos para 5-nitrato de isosorbida. El ensayo solo es válido si en el cromatograma obtenido a partir de la *Preparación estándar D*, la resolución *R* entre los picos correspondientes al 2-nitrato de isosorbida y al 5-nitrato de isosorbida es mayor a 4,0.

Procedimiento - Inyectar por separado en el cromatógrafo volúmenes iguales (aproximadamente 10 µl) de *Preparación muestra A, Preparación estándar B* y *Preparación estándar C*. En el cro-

matograma obtenido a partir de la *Preparación muestra A*, la respuesta del pico correspondiente al 2-nitrato de isosorbida no debe ser mayor a la del pico principal obtenido en el cromatograma de la *Preparación estándar B* (0,5 %), y la respuesta del pico correspondiente al dinitrato de isosorbida no debe ser mayor a la del pico principal del cromatograma obtenido a partir de la *Preparación estándar C* (0,5 %).

VALORACIÓN

Sistema cromatográfico - Emplear un equipo para cromatografía de líquidos con un detector ultravioleta ajustado a 230 nm y una columna de 25 cm × 4,6 mm con fase estacionaria constituida por aminopropilmetilsilano químicamente unida a partículas de sílice de 10 µm de diámetro. El caudal debe ser aproximadamente 1 ml por minuto.

Fase móvil - 2,2,4-Trimetilpentano y alcohol (85:15). Filtrar y desgasificar. Hacer los ajustes necesarios (ver *Aptitud del sistema* en 100. *Cromatografía*).

Preparación estándar A - Transferir 25,0 mg de Mononitrato de Isosorbida SR-FA a un matraz aforado de 25 ml, suspender en 20 ml de *Fase móvil*, sonicar durante 15 minutos, y completar a volumen con *Fase móvil*. Filtrar la suspensión a través de un filtro de membrana.

Preparación estándar B - Disolver 10,0 mg de 2-Nitrato de Isosorbida SR-FA en *Fase móvil* y diluir hasta 10,0 ml con *Fase móvil*. Diluir 0,1 ml de esta solución hasta 20,0 ml con *Fase móvil*.

Preparación estándar C - Transferir 10,0 mg de Dinitrato de Isosorbida SR-FA a un matraz aforado de 20 ml, suspender en 15 ml de *Fase móvil*, sonicar durante 15 minutos, y completar a volumen con *Fase móvil*. Filtrar la suspensión a través de un filtro de membrana. Diluir 0,1 ml de esta solución a 10 ml con *Fase móvil*.

Preparación estándar D - Disolver 5 mg de Mononitrato de Isosorbida SR-FA y 5 mg de 2-Nitrato de Isosorbida SR-FA en *Fase móvil* y diluir hasta 10 ml con *Fase móvil*. Diluir 1 ml de esta solución hasta 10 ml con *Fase móvil*.

Preparación muestra A - Transferir 25,0 mg de Mononitrato de Isosorbida a un matraz aforado de 25 ml, suspender en 20 ml de *Fase móvil*, sonicar durante 15 minutos, y completar a volumen con *Fase móvil*. Filtrar la suspensión a través de un filtro de membrana.

Preparación muestra B - Transferir 1,0 ml de la *Preparación muestra A* a un matraz aforado de 10 ml y completar a volumen con *Fase móvil*.

Aptitud del sistema (ver 100. *Cromatografía*) - Inyectar 20 µl de la *Preparación estándar A*. Ajustar la sensibilidad del sistema de manera que la

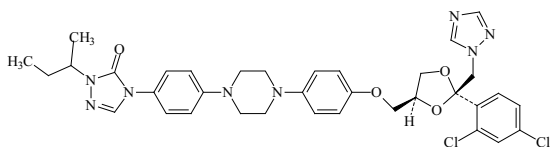
respuesta del pico principal a partir de la *Preparación estándar A* sea al menos el 50 % de la escala completa del registrador. Si las respuestas de los picos correspondientes a dos inyecciones sucesivas difieren en más de 1,0 %, inyectar otras cuatro veces la *Preparación estándar A* y calcular la desviación estándar relativa para las seis inyecciones. El ensayo sólo es válido si la desviación estándar relativa es menor de 2 %.

Procedimiento - Inyectar por separado en el cromatógrafo volúmenes iguales (aproximadamente 20 μ l) de la *Preparación muestra B* y la *Preparación estándar A*. Registrar los cromatogramas y medir las respuestas de los picos. Calcular la cantidad de $C_6H_9NO_6$ en la porción de Mononitrato de Isosorbida en ensayo.

ROTULADO

Indicar en el rótulo el contenido de Mononitrato de Isosorbida en porcentaje.

ITRACONAZOL



$C_{35}H_{38}Cl_2N_8O_4$ PM: 706,0 84625-61-6

Definición - Itraconazol es 4-[4-[4-[4-[[2-(2,4-Diclorofenil)-2-(1*H*-1,2,4-triazol-1-ilmetil)-1,3-dioxolan-4-il]metoxi]fenil]-1-piperazinil]fenil]-2,4-dihidro-2-(1-metilpropil)-3*H*-1,2,4-triazol-3-ona.

Debe contener no menos de 98,5 por ciento y no más de 101,5 por ciento de $C_{35}H_{38}Cl_2N_8O_4$, calculado sobre la sustancia seca y debe cumplir con las siguientes especificaciones.

Caracteres generales - Polvo blanco o casi blanco. Facilmente soluble en cloruro de metileno; moderadamente soluble en tetrahidrofurano; muy poco soluble en alcohol; prácticamente insoluble en agua.

Sustancia de referencia - Itraconazol SR-FA.

CONSERVACIÓN

En envases inactínicos bien cerrados.

ENSAYOS

Identificación

A - Absorción infrarroja <460>. En fase sólida.

B - Transferir 30 mg de Itraconazol a un crisol de porcelana. Agregar 0,3 g de carbonato de sodio anhidro y calentar directamente sobre la llama durante 10 minutos. Dejar enfriar, recolectar el residuo con 5 ml de ácido nítrico al 12,5 % p/v y filtrar. A 1 ml del filtrado agregar 1 ml de agua: esta solución debe responder a los ensayos para *Cloruros* <410>.

Determinación del punto de fusión <260>

Entre 166 y 170 °C.

Determinación de la rotación óptica <170>

Entre -0,10° y +0,10°; determinada sobre una solución preparada disolviendo 2,0 g de Itraconazol en 20 ml de cloruro de metileno.

Sustancias relacionadas

Sistema cromatográfico - Emplear un equipo para cromatografía de líquidos con un detector ultravioleta ajustado a 225 nm y una columna de 10 cm × 4,0 mm con fase estacionaria constituida por octadecilsilano, desactivado para compuestos básicos, químicamente unido a partículas porosas

de sílice de 3 µm de diámetro. El caudal debe ser aproximadamente 1,5 ml por minuto. Equilibrar la columna durante 30 minutos con *Solución B* y luego con la composición del eluyente inicial durante por lo menos 5 minutos (80 % de *Solución A* y 20 % de *Solución B*). Programar el cromatógrafo del siguiente modo:

Tiempo (minutos)	Solución A (% p/v)	Solución B (% p/v)	Etapa
0-20	80→50	20→50	Gradiente lineal
20-25	50	50	Isocrático
25-30	80	20	Retorno a la composición inicial de elución
30=0	80	20	Reiniciar gradiente

Solución A - Solución de sulfato ácido de tetrabutilamonio al 2,72 %.

Solución B - Acetonitrilo. Filtrar y desgasificar.

Fase móvil - Emplear mezclas variables de *Solución A* y *Solución B*, según se indica en *Sistema cromatográfico*. Hacer los ajustes necesarios (ver *Aptitud del sistema* en 100. *Cromatografía*).

Diluyente - Metanol y tetrahidrofurano (1:1).

Solución muestra - Disolver 100,0 mg de Itraconazol en *Diluyente* y diluir a 10,0 ml con la misma mezcla.

Solución estándar A - Disolver 5,0 mg de Itraconazol SR-FA y 5,0 mg de *Miconazol* en *Diluyente* y diluir a 100,0 ml con la misma mezcla.

Solución estándar B - Diluir 1,0 ml de *Solución muestra* a 100,0 ml con *Diluyente*. Diluir 5,0 ml de esta solución a 10 ml con *Diluyente*.

Aptitud del sistema (ver 100. *Cromatografía*) - Cromatografiar la *Solución estándar A* y registrar la respuesta de los picos según se indica en *Procedimiento*: la resolución *R* entre los picos de miconazol e itraconazol no debe ser menor de 2,0.

Procedimiento - Inyectar por separado en el cromatógrafo volúmenes iguales (aproximadamente de 10 µl) de la *Solución estándar B*, la *Solución muestra* y *Diluyente*, que será empleado como blanco. Registrar los cromatogramas y medir las respuestas de todos los picos: a excepción del pico principal en el cromatograma obtenido a partir de la *Solución muestra*, la respuesta de ningún pico debe ser mayor a la respuesta del pico principal obtenido con la *Solución estándar B* (0,5 %); la suma de las respuestas de todos los picos, a excepción del pico principal, no debe ser mayor a 2,5 veces la respuesta del pico principal obtenido con la *Solución estándar B* (1,25 %). Ignorar cualquier pico debido

al blanco y cualquier pico con una respuesta inferior a 0,1 veces la respuesta del pico principal obtenido con la *Solución estándar B*.

Determinación del residuo de ignición <270>

No más de 0,1 %.

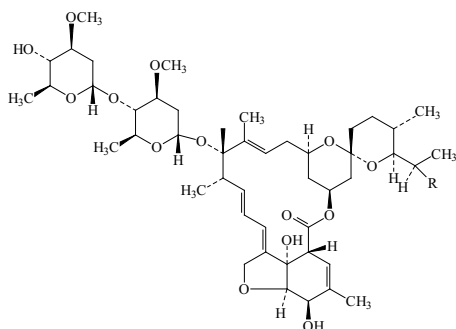
Pérdida por secado <680>

Secar entre 100 y 105 °C durante 4 horas: no debe perder más de 0,5 % de su peso.

VALORACIÓN

Pesar exactamente alrededor de 300 mg de Itraconazol, disolver en 70 ml de una mezcla de metil etil cetona y ácido acético glacial (7:1) y titular con ácido perclórico 0,1 N (SV), determinando el punto final potenciométricamente titulando hasta el segundo punto de inflexión (ver 780. *Volumetría*). Cada ml de ácido perclórico 0,1 N equivale a 35,30 mg de $C_{35}H_{38}Cl_2N_8O_4$.

IVERMECTINA



Componente	R	FM	PM
H ₂ B _{1a}	CH ₂ -CH ₃	C ₄₈ H ₇₄ O ₁₄	875
H ₂ B _{1b}	CH ₃	C ₄₇ H ₇₂ O ₁	861

70288-86-7

Definición - Ivermectina es una mezcla de (2aE,4E,5'S,6S,6'R,7S,8E,11R,13R,15S,17aR,20R,20aR,20bS)-7-[[2,6-dideoxi-4-O-(2,6-dideoxi-3-O-metil- α -L-arabino-hexopiranosil)-3-O-metil- α -L-arabino-hexopiranosil]oxi]-20,20b-dihidroxi-5',6,8,19-tetrametil-6'-[(1S)-1-metilpropil]-3',4',5',6,6',7,10,11,14,15,17a,20, 20a,20b-tetradecahidroespiro[11,15-metano-2H,13H,17H-furo[4,3,2-pq][2,6]benzodioxaci-clooctadeceno-13,2'-[2H]piran]-17-ona (componente H₂B_{1a}) y (2aE,4E,5'S,6S,6'R,7S,8E,11R,13R,15S,17aR,20R,20aR,20bS)-7-[[2,6-dideoxi-4-O-2,6-dideoxi-3-O-metil- α -L-ara-bino-hexopiranosil)-3-O-metil- α -L-arabino-hexopiranosil]oxi]-20,20b-dihidroxi-5',6,8,19-tetrametil-6'-[(1-metiletil)-3',4',5',6,6',7,10,11,14,15,17a,20,20a,20b-tetradecahidroespiro [11,15-metano-2H,13H,17H-furo[4,3,2-pq][2,6] benzo-dioxaciclooctadeceno-13,2'-[2H]piran]-17-ona (componente H₂B_{1b}). Debe contener no menos de 95,0 por ciento y no más de 102,0 por ciento de la suma de ambos componentes (H₂B_{1a}+H₂B_{1b}), calculado sobre la sustancia anhidra y libre de solvente y la relación H₂B_{1a}/(H₂B_{1a}+H₂B_{1b}) de las áreas por cromatografía líquida debe ser al menos de 90,0 por ciento. Ivermectina debe cumplir con las siguientes especificaciones.

Caracteres generales - Polvo cristalino blanco o blanco-amarillento. Levemente higroscópico. Fácilmente soluble en cloruro de metileno; soluble en alcohol; prácticamente insoluble en agua.

Sustancia de referencia - Ivermectina SR-FA.

CONSERVACIÓN

En envases herméticos.

ENSAYOS

Identificación

A - Absorción infrarroja <460>. *En fase sólida.*

B - Examinar los cromatogramas obtenidos en *Valoración*. Los tiempos de retención de los dos picos principales en el cromatograma obtenido a partir de la *Preparación muestra* se deben corresponder con los de los dos picos principales en el cromatograma obtenido con la *Preparación estándar A*.

Determinación de la rotación óptica <170>

Rotación específica: Entre -17° y -20°, sobre la sustancia anhidra y libre de solvente.

Solución muestra: 25 mg por ml, en metanol.

Sustancias relacionadas

Sistema cromatográfico, Fase móvil, Preparaciones estándar A, B y C y Aptitud del sistema - Proceder según se indica en *Valoración*.

Solución muestra - Emplear la *Preparación muestra* según se indica en *Valoración*.

Procedimiento - Inyectar por separado en el cromatógrafo volúmenes iguales (aproximadamente 20 μ l) de la *Solución muestra* y las *Preparaciones estándar B y C*, registrar los cromatogramas y medir las respuestas de todos los picos. En el cromatograma obtenido a partir de la *Solución muestra* la respuesta del pico de la impureza con un tiempo de retención relativo entre 1,3 y 1,5 con respecto al pico principal no debe ser mayor de 2,5 veces la respuesta del pico principal en el cromatograma obtenido con la *Preparación estándar B* (2,5 %). A excepción de los dos picos principales las respuestas de los picos de cualquier otra impureza en el cromatograma obtenido a partir de la *Solución muestra*, no debe ser mayor a la respuesta del pico principal en el cromatograma obtenido con la *Preparación estándar B* (1,0 %) y la suma de las respuestas de todos los picos no debe ser mayor de cinco veces la respuesta del pico principal en el cromatograma obtenido a partir de la *Preparación estándar B* (5,0%). Descartar cualquier pico con una respuesta menor a la obtenida con la *Preparación estándar C* (0,05 %).

Alcohol y formamida

Sistema cromatográfico - Emplear un equipo para cromatografía de gases con un detector de ionización a la llama y una columna de vidrio de 30 m \times 0,53 mm recubierta con una película de 1 μ m de una fase estacionaria constituida por polietilenglicol (peso molecular de aproximadamente 20.000). Se debe emplear helio como gas transpor-

tador, con un caudal de aproximadamente 7,5 ml por minuto. Programar el cromatógrafo del siguiente modo:

	Tiempo (minutos)	Temperatura (°C)
Columna	0 - 2	50 → 80
	2 - 8	80 → 240
Cámara de inyección		220
Detector		280

Solución del estándar interno - Diluir 5 ml de alcohol *n*-propílico a 100 ml con agua.

Solución muestra - Pesar alrededor de 120 mg de Ivermectina, transferir a un tubo de centrifuga y disolver en 2 ml de *m*-xileno, si es necesario calentar en un baño de agua entre 40 y 50 °C. Agregar 2 ml de agua, mezclar y centrifugar. Separar la capa superior, transferirla a otro tubo y extraer con 2 ml de agua. Descartar la fase superior y combinar las fases acuosas. Agregar 1 ml de *Solución del estándar interno*, centrifugar y descartar el *m*-xileno residual.

Solución estándar A - Diluir 3,0 g de *Alcohol Absoluto* a 100 ml con agua.

Solución estándar B - Diluir 1,0 g de formamida a 100 ml con agua.

Solución estándar C - Diluir 5 ml de la *Solución estándar A* y 5 ml de la *Solución estándar B* a 50 ml con agua. Transferir 2 ml de esta solución a un tubo de centrifuga, agregar 2 ml de *m*-xileno, mezclar y centrifugar. Separar la capa superior, transferir a otro tubo y extraer con 2 ml de agua. Descartar la capa superior y combinar las capas acuosas. Agregar 1 ml de la *Solución del estándar interno*, centrifugar y descartar el *m*-xileno residual.

Solución estándar D - Diluir 10 ml de la *Solución estándar A* y 10 ml de la *Solución estándar B* a 50 ml con agua. Proceder según se indica para *Solución estándar C* comenzando donde dice "Transferir 2 ml de...".

Procedimiento - Inyectar por separado en el cromatógrafo volúmenes iguales (aproximadamente 1 µl) de la *Solución muestra* y las *Soluciones estándar C* y *D*, registrar los cromatogramas y medir las respuestas de todos los picos: no debe contener más de 5,0 % de alcohol y no más de 3,0 % de formamida.

Límite de metales pesados <590>

Método VI. Preparar la *Solución muestra* a partir de 1,0 g de Ivermectina y la *Solución estándar* empleando 2 ml de *Solución estándar de plomo* (10 ppm). No más de 0,002 %:

Determinación de agua <120>

Titulación volumétrica directa. No más de 1,0 %, determinada sobre 0,5 g.

Determinación del residuo de ignición <270>

No más de 0,1 %.

VALORACIÓN

Sistema cromatográfico - Emplear un equipo para cromatografía de líquidos con un detector ultravioleta ajustado a 254 nm y una columna de 25 cm × 4,6 mm con fase estacionaria constituida por octadecilsilano químicamente unido a partículas porosas de sílice de 5 µm de diámetro. El caudal debe ser aproximadamente 1 ml por minuto.

Fase móvil - Acetonitrilo, metanol y agua (51:34:15).

Preparación muestra - Pesar exactamente alrededor de 40 mg de Ivermectina, transferir a un matraz aforado de 50 ml, disolver y completar a volumen con metanol.

Preparación estándar A - Pesar exactamente alrededor de 40 mg de Ivermectina SR-FA, transferir a un matraz aforado de 50 ml, disolver y completar a volumen con metanol.

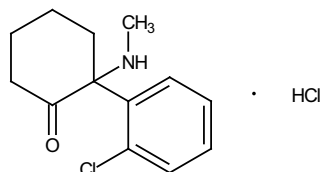
Preparación estándar B - Transferir 1,0 ml de la *Preparación estándar A* a un matraz aforado de 100 ml y completar a volumen con metanol.

Preparación estándar C - Transferir 5,0 ml de la *Preparación estándar B* a un matraz aforado de 100 ml y completar a volumen con metanol.

Aptitud del sistema (ver 100. *Cromatografía*) - Cromatografiar la *Preparación estándar A* y registrar las respuestas de los picos según se indica en *Procedimiento*: la resolución *R* entre el primer pico (componente H₂B_{1b}) y el segundo pico (componente H₂B_{1a}) no debe ser menor de 3,0; el factor de asimetría para el pico principal debe ser menor de 2,5. Cromatografiar la *Preparación estándar C* y registrar las respuestas de los picos según se indica en *Procedimiento*: la relación señal/ruido para el pico principal no debe ser menor a 10.

Procedimiento - Inyectar por separado en el cromatógrafo volúmenes iguales (aproximadamente 20 µl) de la *Preparación muestra* y la *Preparación estándar A*, registrar los cromatogramas y medir las respuestas de los picos principales. Calcular la cantidad en porcentaje de Ivermectina (H₂B_{1a} + H₂B_{1b}) y la relación H₂B_{1a}/(H₂B_{1a} + H₂B_{1b}), en la porción de Ivermectina en ensayo.

KETAMINA, CLORHIDRATO DE



$C_{13}H_{16}ClNO \cdot HCl$ PM: 274,2 1867-66-9

Definición - Clorhidrato de Ketamina es Clorhidrato de (\pm) 2-(2-clorofenil)-2-(metilamino)ciclohexanona. Debe contener no menos de 99,0 por ciento y no más de 101,0 por ciento de $C_{13}H_{16}ClNO \cdot HCl$ y debe cumplir con las siguientes especificaciones.

Caracteres generales - Polvo cristalino blanco. Funde aproximadamente a 260 °C, con descomposición. Fácilmente soluble en agua y metanol; soluble en alcohol.

Sustancia de referencia - Impureza A de Ketamina SR-FA: 1-[(2-clorofenil)(metilimino)metil]ciclopentanol.

CONSERVACIÓN

En envases inactivos bien cerrados.

ENSAYOS

Identificación

A - Absorción infrarroja <460>. Proceder según se indica en *Identificación por medio de espectros de referencia*.

B - Una solución de Clorhidrato de Ketamina debe responder a los ensayos para *Cloruro* <410>.

Transparencia de la solución

Disolver 5,0 g de Clorhidrato de Ketamina en 25,0 ml de agua libre de dióxido de carbono: la solución debe ser transparente e incolora.

Determinación del pH <250>

Entre 3,5 y 4,1, determinado sobre una solución 1 en 10.

Determinación de la rotación óptica <170>

Rotación específica: Entre $-0,2^\circ$ y $+0,2^\circ$.

Solución muestra: 20 mg por ml, en agua.

Pureza cromatográfica

Sistema cromatográfico - Emplear un equipo para cromatografía de líquidos con un detector ultravioleta ajustado a 215 nm, una precolumna de 4 mm \times 4,0 mm con fase estacionaria constituida por octadecilsilano químicamente unido a partículas

porosas de sílice de 5 μ m de diámetro y una columna de 12,5 cm \times 4,0 mm con la misma fase estacionaria. El caudal debe ser aproximadamente 1,0 ml por minuto.

Fase móvil - Disolver 950 mg de hexanosulfonato de sodio en 1 litro de una mezcla de agua y acetonitrilo (75:25), agregar 4 ml de ácido acético y mezclar. Filtrar y desgasificar. Hacer los ajustes necesarios (ver *Aptitud del sistema* en 100. *Cromatografía*).

Solución muestra - Pesar exactamente alrededor de 50,0 mg de Clorhidrato de Ketamina, transferir a un matraz aforado de 50 ml, disolver en *Fase móvil*, completar a volumen con el mismo solvente y filtrar.

Solución muestra diluida - Transferir 1,0 ml de *Solución muestra* a un matraz aforado de 10 ml y completar a volumen con *Fase móvil*. Transferir 1 ml de esta solución a un matraz aforado de 20 ml y completar a volumen con *Fase móvil*.

Solución de aptitud del sistema - Pesar exactamente alrededor de 25,0 mg de Impureza A de Ketamina SR-FA, transferir a un matraz aforado de 50 ml, disolver y completar a volumen con *Fase móvil*, sonicar si fuera necesario. Transferir 1 ml de esta solución a un matraz aforado de 100 ml, agregar 0,5 ml de *Solución muestra* y completar a volumen con *Fase móvil*. [NOTA: preparar esta solución inmediatamente antes de su uso].

Aptitud del sistema (ver 100. *Cromatografía*) - Cromatografiar la *Solución de aptitud del sistema* y registrar las respuestas de los picos según se indica en *Procedimiento*: la resolución *R* entre los picos de impureza A de ketamina y ketamina no debe ser menor de 1,5.

Procedimiento - Inyectar en el cromatógrafo volúmenes iguales (aproximadamente 20 μ l) de la *Solución muestra* y la *Solución muestra diluida*, registrar los cromatogramas durante diez veces el tiempo de retención de ketamina y medir las respuestas de todos los picos. El tiempo de retención debe estar comprendido entre 3 y 4,5 minutos para ketamina. A excepción del pico principal en el cromatograma obtenido a partir de la *Solución muestra*, la suma de todos los picos no debe ser mayor que el pico principal en el cromatograma obtenido con la *Solución muestra diluida* (0,5 %). Ignorar cualquier pico con una respuesta menor a 0,2 veces la respuesta del pico principal en el cromatograma obtenido con la *Solución muestra diluida* (0,1 %).

Determinación del residuo de ignición <270>

No más de 0,1 %.

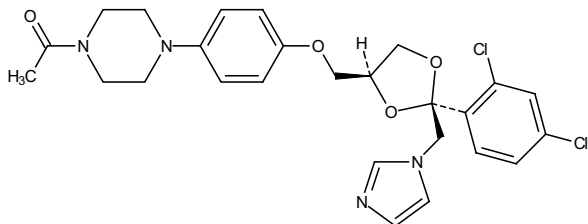
Límite de metales pesados <590>

Método I. No más de 0,002 %.

VALORACIÓN

Pesar exactamente alrededor de 200 mg de Clorhidrato de Ketamina, transferir a un matraz aforado de 50 ml, completar a volumen con metanol y agregar 1 ml de ácido clorhídrico 0,1 M y titular potenciométricamente con hidróxido de sodio 0,1 M, leer el volumen agregado entre los dos puntos de inflexión. Realizar una determinación con un blanco y hacer las correcciones necesarias (ver 780. *Volumetría*). Cada ml de hidróxido de sodio 0,1 M equivale a 27,42 mg de $C_{13}H_{16}ClNO$. HCl.

KETOCONAZOL



C₂₆H₂₈Cl₂N₄O₄ PM: 531,4 65277-42-1

Definición - Ketoconazol es *cis* 1-Acetil-4-[4-[[2-(2,4-diclorofenil)-2-(1H-imidazol-1-ilmetil)-1,3-dioxolan-4-il]metoxi]fenil]piperazina. Debe contener no menos de 98,0 por ciento y no más de 102,0 por ciento de C₂₆H₂₈Cl₂N₄O₄, calculado sobre la sustancia seca y debe cumplir con las siguientes especificaciones.

Caracteres generales - Polvo blanco o casi blanco. Fácilmente soluble en cloruro de metileno; soluble en metanol; moderadamente soluble en alcohol; prácticamente insoluble en agua

Sustancia de referencia - Ketoconazol SR-FA.

CONSERVACIÓN

En envases inactivos bien cerrados.

ENSAYOS

Identificación

A - Absorción infrarroja <460>. *En fase sólida.*

B - Examinar los cromatogramas obtenidos en *Pureza cromatográfica*. La mancha principal en el cromatograma obtenido a partir de la *Solución muestra* debe ser similar en valor de *R_f* y tamaño a la mancha principal obtenida con la *Solución estándar*.

Determinación de la rotación óptica <170>

Rotación específica - Entre -1° y +1°, medidos a 20 °C.

Solución muestra: 40 mg por ml, en metanol.

Pureza cromatográfica

Fase estacionaria - Emplear una placa para cromatografía en capa delgada (ver 100. *Cromatografía*) recubierta con gel de sílice para cromatografía con indicador de fluorescencia, de 0,25 mm de espesor.

Fase móvil - *n*-hexano, acetato de etilo, metanol, agua e hidróxido de amonio (42:40:15:2:1).

Solución estándar A - Disolver una cantidad de Ketoconazol SR-FA en cloroformo para obtener una solución de aproximadamente 10,0 mg por ml.

Solución estándar B - Diluir una porción de la *Solución estándar A* cuantitativamente con cloroformo para obtener una solución de aproximadamente 1,0 mg por ml.

Solución muestra - Disolver 30,0 mg de Ketoconazol en 3,0 ml de cloroformo.

Procedimiento - Aplicar por separado sobre la placa 10 µl de la *Solución muestra* y la *Solución estándar A* y 2 µl de la *Solución estándar B*. Dejar secar las aplicaciones y desarrollar los cromatogramas, en una cámara no saturada, hasta que el frente del solvente haya recorrido aproximadamente tres cuartas partes de la longitud de la placa. Retirar la placa de la cámara, marcar el frente del solvente y dejar secar al aire. Examinar bajo luz ultravioleta a 254 nm: la mancha principal en el cromatograma obtenido a partir de la *Solución muestra* debe ser similar en valor de *R_f* y tamaño a la mancha obtenida con la *Solución estándar A* y la suma de las intensidades de las manchas secundarias obtenidas a partir de la *Solución muestra* no debe ser mayor a la intensidad de la mancha principal obtenida con la *Solución estándar B* (2,0 %).

Impurezas orgánicas volátiles <520>

Método II.

Determinación del punto de fusión <260>

Entre 148 y 152 °C.

Límite de metales pesados <590>

Método II. No más de 0,002 %.

Pérdida por secado <680>

Secar al vacío a 80 °C durante 4 horas: no debe perder más de 0,5 % de su peso.

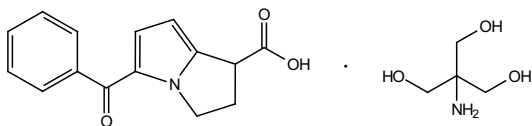
Determinación del residuo de ignición <270>

No más de 0,1 %, determinado sobre 2 g.

VALORACIÓN

Pesar exactamente alrededor de 200 mg de Ketoconazol y disolver en 40 ml de ácido acético glacial. Titular con ácido perclórico 0,1 N (SV), determinando el punto final potenciométricamente. Realizar una determinación con un blanco y hacer las correcciones necesarias (ver 780. *Volumetría*). Cada ml de ácido perclórico 0,1 N equivale a 26,57 mg de C₂₆H₂₈Cl₂N₄O₄.

KETOROLACO TROMETAMINA



$C_{15}H_{13}NO_3 \cdot C_4H_{11}NO_3$ PM: 376,4 74103-07-4

Definición - Ketorolaco Trometamina es Ácido (\pm)-5-benzoil-2,3-dihidro-1*H*-pirrolicina-1-carboxílico, compuesto con 2-amino-2-(hidroximetil)-1,3-propanodiol (1:1). Debe contener no menos de 98,5 por ciento y no más de 101,5 por ciento de $C_{15}H_{13}NO_3 \cdot C_4H_{11}NO_3$, calculado sobre la sustancia seca y debe cumplir con las siguientes especificaciones.

Caracteres generales - Polvo cristalino blanco o casi blanco. Funde aproximadamente a 162 °C, con descomposición. Fácilmente soluble en agua y metanol; poco soluble en alcohol, alcohol absoluto y tetrahidrofurano; prácticamente insoluble en acetato de etilo, acetona, acetonitrilo, alcohol butílico, diclorometano, dioxano, hexano y tolueno.

Sustancia de referencia - Ketorolaco Trometamina SR-FA.

CONSERVACIÓN

En envases inactivos de cierre perfecto.

ENSAYOS

Identificación

A - Absorción infrarroja <460>. *En fase sólida.*

B - Absorción ultravioleta <470>

Solvente: metanol.

Concentración: 10 µg por ml.

C - Identificación de trometamina. Aplicar la siguiente técnica cromatográfica.

Fase estacionaria - Emplear una placa para cromatografía en capa delgada (ver 100. *Cromatografía*) recubierta con gel de sílice para cromatografía, de 0,25 mm de espesor.

Fase móvil - Diclorometano, acetona y ácido acético glacial (95:5:2).

Diluyente - Diclorometano y metanol (2:1).

Solución estándar - Disolver una cantidad exactamente pesada de Ketorolaco Trometamina SR-FA en *Diluyente* para obtener una solución de aproximadamente 5 mg por ml.

Solución muestra - Disolver una cantidad exactamente pesada de Ketorolaco Trometamina en *Diluyente* para obtener una solución de aproximadamente 5 mg por ml.

Revelador - Emplear una solución alcohólica recientemente preparada de aproximadamente 30 mg de ninhidrina por ml.

Procedimiento - Aplicar por separado sobre la placa 40 µl de la *Solución estándar* y 40 µl de la *Solución muestra*. Dejar secar las aplicaciones y desarrollar los cromatogramas hasta que el frente del solvente haya recorrido aproximadamente tres cuartas partes de la longitud de la placa. Retirar la placa de la cámara, marcar el frente del solvente y dejar secar. Pulverizar sobre la placa con *Revelador* y calentar la placa a 150 °C entre 2 y 5 minutos. En la placa deben aparecer manchas amarillas con bordes de color rosado hasta púrpura en las zonas donde se aplicaron la *Solución estándar* y la *Solución muestra*.

Determinación del pH <250>

Entre 5,7 y 6,7; determinado sobre una solución 1 en 100.

Pureza cromatográfica

Sistema cromatográfico, Fase móvil, Diluyente, Preparación estándar, Preparación muestra, Solución de resolución y Aptitud del sistema - Proceder según se indica en *Valoración*.

Procedimiento - Inyectar la *Preparación muestra* según se indica en *Procedimiento* en *Valoración* y registrar el cromatograma durante al menos tres veces el tiempo de retención del ketorolaco. Medir las respuestas de todos los picos. Calcular el porcentaje de cada impureza individual en la porción de Ketorolaco Trometamina en ensayo, relacionando la respuesta de los picos para cada impureza individual y la suma de las respuestas de todos los picos de impurezas y el pico principal de ketorolaco. Multiplicar la respuesta de cada pico de impureza individual por los siguientes factores de corrección: 0,52 para el análogo 1-ceto-ketorolaco; 0,67 para el análogo 1-hidroxi-ketorolaco; 2,2 para el pico de impureza con un tiempo de retención de 0,54 relativo al ketorolaco y 0,91 para el pico de impureza con un tiempo de retención relativo de 0,66. No debe contener más de 0,1 % del análogo 1-ceto-ketorolaco o del análogo 1-hidroxi-ketorolaco, no debe contener más de 0,5 % de cualquier otra impureza y la suma de todas las impurezas no debe ser mayor de 1,0 %.

Impurezas orgánicas volátiles <520>

Método III.

Límite de metales pesados <590>

Método II. No más de 0,002 %.

Pérdida por secado <680>

Secar al vacío a 60 °C durante 3 horas: no debe perder más de 0,5 % de su peso.

Determinación del residuo de ignición <270>

No más de 0,1 %.

VALORACIÓN

Sistema cromatográfico - Emplear un equipo para cromatografía de líquidos con un detector ultravioleta ajustado a 313 nm y una columna de 25 cm × 4,6 mm con fase estacionaria constituida por octilsilano unido químicamente a partículas totalmente porosas de sílice de 5 µm de diámetro. Mantener la columna aproximadamente a 40 °C. El caudal debe ser aproximadamente 1,5 ml por minuto.

Solución reguladora de fosfato - Disolver 5,75 g de fosfato monobásico de amonio en 1 litro de agua y ajustar a pH 3,0 con ácido fosfórico.

Fase móvil - *Solución reguladora de fosfato* y tetrahydrofurano (70:30). Filtrar y desgasificar. Hacer los ajustes necesarios para obtener un tiempo de retención para ketorolaco de aproximadamente 8 a 12 minutos (ver *Aptitud del sistema* en 100. *Cromatografía*).

Diluyente - Agua y tetrahydrofurano (70:30).

Preparación estándar - Disolver una cantidad exactamente pesada de Ketorolaco Trometamina SR-FA cuantitativamente en *Diluyente* para obtener una solución de aproximadamente 0,4 mg por ml. [NOTA: proteger esta solución de la luz].

Preparación muestra - Pesar exactamente alrededor de 20 mg de Ketorolaco Trometamina, transferir a un matraz aforado de 50 ml, completar a volumen con *Diluyente* y mezclar. [NOTA: proteger esta solución de la luz].

Solución de resolución - Mezclar 100 ml de agua, 100 ml de diclorometano, 30 mg de Ketorolaco Trometamina SR-FA y 1 ml de ácido clorhídrico 1 N en una ampolla de decantación de 250 ml. Tapar, agitar y dejar separar las fases. Transferir la fase inferior de diclorometano a un erlenmeyer de borosilicato con tapón y descartar la fase superior. Exponer la solución de diclorometano a la luz solar directa durante 10 a 15 minutos. Transferir 1,0 ml de la solución a un recipiente apropiado con tapón, evaporar hasta sequedad con una corriente de aire o en una corriente de nitrógeno, agregar 1,0 ml de *Diluyente* y agitar por rotación hasta disolver. [NOTA: esta solución puede estar almacenada bajo refrigeración y emplearse mientras el cromatograma obtenido según se indica en *Procedimiento*, sea apropiado para identificar los picos debidos al análogo 1-ceto-ketorolaco y al análogo 1-hidroxi-ketorolaco, y para medir la resolución entre los picos del análogo 1-ceto-ketorolaco y de ketorolaco].

Aptitud del sistema (ver 100. *Cromatografía*) - Cromatografiar la *Solución de resolución* y registrar

las respuestas de los picos según se indica en *Procedimiento*: los tiempos de retención relativos deben ser aproximadamente 0,63 para el análogo 1-hidroxi-ketorolaco, 0,89 para el análogo 1-ceto-ketorolaco y 1,0 para ketorolaco; la resolución *R* entre los picos del análogo 1-ceto-ketorolaco y de ketorolaco no debe ser menor de 1,5. Cromatografiar la *Preparación estándar* y registrar las respuestas de los picos según se indica en *Procedimiento*: la eficiencia de la columna no debe ser menor de 5.500 platos teóricos; la desviación estándar relativa para inyecciones repetidas no debe ser mayor de 1,5 %.

Procedimiento - Inyectar por separado en el cromatógrafo volúmenes iguales (aproximadamente 10 µl) de la *Preparación estándar* y la *Preparación muestra*, registrar los cromatogramas y medir las respuestas de los picos principales. Calcular la cantidad en mg de C₁₅H₁₃NO₃. C₄H₁₁NO₃ en la porción de Ketorolaco Trometamina en ensayo.

LÁCTICO, ÁCIDO

50-21-5

Definición - Ácido Láctico es una mezcla de Ácido Láctico ($C_3H_6O_3$) y Lactato del Ácido Láctico ($C_6H_{10}O_5$). Debe contener no menos de 88,0 por ciento y no más de 92,0 por ciento de $C_3H_6O_3$. Ácido Láctico es obtenido mediante fermentación láctica de azúcares o preparado sintéticamente. Ácido Láctico obtenido mediante fermentación de azúcares es levorrotatorio y el obtenido por medio de síntesis es racémico. [NOTA: en solución, Ácido Láctico obtenido por fermentación cambia a dextrorrotatorio por hidrólisis del Lactato del Ácido L-(-)-Láctico a Ácido L-(+)-Láctico]. Ácido Láctico debe cumplir con las siguientes especificaciones.

Caracteres generales - Líquido siruposo, incoloro o amarillento. Al ser concentrado por ebullición se forma Lactato del Ácido Láctico. Densidad de aproximadamente 1,20. Miscible en agua, alcohol y éter. Insoluble en cloroformo.

CONSERVACIÓN

En envases de cierre perfecto.

ENSAYOS

Identificación

Debe responder a los ensayos para *Lactato* <410>.

Determinación de la rotación óptica <170>

Rotación específica: Entre $-0,05^\circ$ y $+0,05^\circ$, para la forma racémica.

Sustancias fácilmente carbonizables

Agregar 5 ml de ácido sulfúrico (SR) a un tubo de ensayo, previamente enjuagado con ácido sulfúrico (SR) y escurrido durante 10 minutos, cubrir cuidadosamente con 5 ml de Ácido Láctico y mantener el tubo de ensayo a $15^\circ C$: no se debe desarrollar ningún color oscuro en la interfase de los dos ácidos durante 15 minutos.

Determinación del residuo de ignición <270>

No más de 3 mg, determinado sobre 5 ml (0,05 %).

Azúcar

A 10 ml tartrato cúprico alcalino (SR), previamente calentada a $80^\circ C$, agregar 5 gotas de Ácido Láctico: no se debe producir precipitado rojo.

Sulfato

A 10 ml de una solución de Ácido Láctico al 1 %, agregar 2 gotas de ácido clorhídrico y 1 ml de cloruro de bario (SR): no se debe producir turbidez.

Cloruro

A 10 ml de una solución de Ácido Láctico al 1 %,

acidificada con ácido nítrico, agregar unas gotas de nitrato de plata (SR): no se debe producir opalescencia inmediata.

Límite de metales pesados <590>

Método II. No más de 10 ppm.

Límite de ácido cítrico, oxálico, fosfórico o tartárico

A 10 ml de una solución de Ácido Láctico al 0,1 %, agregar 40 ml de hidróxido de calcio (SR) y calentar a ebullición durante 2 minutos: no se debe producir turbidez.

Ensayo de endotoxinas bacterianas <330>

Cuando en el rótulo se indique que Ácido Láctico esté destinado a preparaciones parenterales debe contener menos de 5,0 Unidades de endotoxina por g.

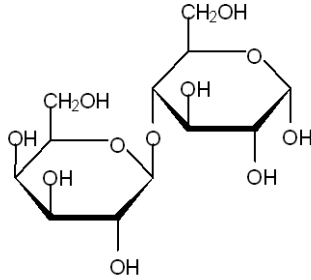
VALORACIÓN

A 2,5 ml de Ácido Láctico, exactamente pesados, agregar 50 ml de hidróxido de sodio 1 N y calentar a ebullición durante 20 minutos. Agregar fenolfaleína (SR) y titular el exceso de hidróxido de sodio con ácido sulfúrico 1 N. Realizar una determinación con un blanco y hacer las correcciones necesarias (ver 780. *Volumetría*). Cada ml de hidróxido de sodio 1 N SV) equivale a 90,08 mg de $C_3H_6O_3$.

ROTULADO

Indicar en el rótulo si Ácido Láctico es racémico o levorrotatorio.

LACTOSA ANHIDRA



$C_{12}H_{22}O_{11}$

PM: 342,3

63-42-3

Definición - Lactosa Anhidra es *O*- β -D-galactopiranosil-(1 \rightarrow 4)- β -D-glucopiranososa (β -lactosa) o una mezcla de *O*- β -D-galactopiranosil-(1 \rightarrow 4)- β -D-glucopiranososa y *O*- β -D-galactopiranosil-(1 \rightarrow 4)- α -D-glucopiranososa (α -lactosa) y debe cumplir con las siguientes especificaciones.

Caracteres generales - Polvo blanco o casi blanco. Fácilmente soluble en agua; prácticamente insoluble en alcohol.

Sustancia de referencia - Lactosa Anhidra SR-FA.

CONSERVACIÓN

En envases de cierre perfecto.

ENSAYOS

Identificación

A - Absorción infrarroja <460>. *En fase sólida.*

B - Aplicar la siguiente técnica cromatográfica.

Fase estacionaria - Emplear una placa para cromatografía en capa delgada (ver 100. *Cromatografía*) recubierta con gel de sílice para cromatografía de 0,25 mm de espesor.

Fase móvil - Cloruro de etileno, ácido acético glacial, metanol y agua (50:25:15:10).

Diluyente - Metanol y agua (3:2).

Solución estándar A - Preparar una solución de Lactosa Anhidra SR-FA en *Diluyente* de aproximadamente 0,5 mg por ml.

Solución estándar B - Preparar una solución de *Glucosa*, Lactosa Anhidra SR-FA, *Fructosa* y *Sacarosa* en *Diluyente* de aproximadamente 0,5 mg por ml de cada una de ellas.

Solución muestra - Transferir alrededor de 25 mg de Lactosa Anhidra a un matraz aforado de 50 ml, disolver en *Diluyente*, completar a volumen con *Diluyente* y mezclar.

Revelador - Disolver 0,5 g de timol en una mezcla de 95 ml de alcohol y 5 ml de ácido sulfúrico.

Procedimiento - Aplicar por separado sobre la placa 2 μ l de la *Solución estándar A*, 2 μ l de la *Solución estándar B* y 2 μ l de la *Solución muestra*. Dejar secar las aplicaciones y desarrollar los cromatogramas hasta que el frente del solvente haya recorrido aproximadamente tres cuartas partes de la longitud de la placa. Retirar la placa de la cámara, secar en corriente de aire caliente y volver a desarrollar en *Fase móvil* recientemente preparada. Retirar la placa de la cámara, marcar el frente del solvente y secar la placa en corriente de aire caliente. Pulverizar sobre la placa con *Revelador* y calentar la placa a 130 °C durante 10 minutos: en el cromatograma obtenido a partir de la *Solución muestra*, la mancha principal debe ser similar en color, tamaño y valor de R_f a la obtenida con la *Solución estándar*. El ensayo sólo es válido si el cromatograma obtenido a partir de la *Solución estándar B* presenta 4 manchas claramente separadas, descartando cualquier mancha en el origen.

C - Disolver 250 mg de Lactosa Anhidra en 5 ml de agua, agregar 3 ml de hidróxido de amonio y calentar en un baño de agua a una temperatura de 80 °C durante 10 minutos: se debe desarrollar color rojo.

Transparencia y color de la solución

Disolver 1 g de Lactosa Anhidra en 10 ml de agua hirviendo. La solución debe ser transparente y casi incolora. Determinar la absorbancia de esta solución a 400 nm: la absorbancia dividida la longitud de la celda en cm no debe ser mayor a 0,04.

Determinación de la rotación óptica <170>

Rotación específica: Entre +54,4° y +55,9°, determinada a 20 °C.

Solución muestra: Disolver 10 g de Lactosa Anhidra en 80 ml de agua calentando a una temperatura de 50 °C. Dejar enfriar, agregar 0,2 ml de hidróxido de amonio 6 N, dejar reposar durante 30 minutos y diluir con agua a 100 ml.

Acidez o alcalinidad

Disolver 6 g de Lactosa Anhidra en 25 ml de agua libre de dióxido de carbono caliente, dejar enfriar y agregar 0,3 ml de fenoltaleína (SR): la solución debe ser incolora; no se debe consumir más de 0,4 ml de hidróxido de sodio 0,1 N para desarrollar color rojo.

Determinación del residuo de ignición <270>

No más de 0,1 % determinado a 600 \pm 50 °C.

Determinación de agua <120>

Titulación volumétrica directa. No más de 1,0 %, determinado sobre una preparación de Lac-

tosa Anhidra en una mezcla de metanol y formamida (2:1).

Límite de metales pesados <590>

Método II. No más de 5 µg por g.

Control microbiológico de productos no obligatoriamente estériles <90>

No debe presentar más de 10^2 microorganismos aerobios totales por gramo, no debe presentar más de 50 hongos y levaduras por gramo. Debe cumplir con el ensayo para *Escherichia coli*.

Proteínas e impurezas que absorben luz

Preparar una solución de Lactosa Anhidra al 1 % y medir la absorción de luz en el intervalo de 210 a 300 nm (ver 470. *Espectrofotometría ultravioleta y visible*): la absorbancia dividida por la longitud de la celda en cm no debe ser mayor a 0,25 en el intervalo de 210 a 220 nm y no debe ser mayor a 0,07 en el intervalo de 270 a 300 nm.

Contenido de α - y β - anómeros

[NOTA: cuando en el rótulo se indica el contenido de α - y β - anómeros debe cumplir con este requisito.]

Sistema cromatográfico - Emplear un equipo para cromatografía de gases con un detector de ionización a la llama y una columna de vidrio de 0,9 m \times 4 mm con una fase estacionaria constituida por 3 % de una fase líquida de 25 % de fenil silicona, 25 % de cianopropil silicona y 50 % de metilsilicona sobre un soporte formado por tierra silícea para cromatografía de gases que ha sido calcinada mezclando diatomea con carbonato de sodio y calcinada a 900 °C [NOTA: la tierra silícea se lava con ácido, luego se lava con agua hasta neutralidad, pero no se lava con bases. La tierra silícea puede ser silanizada al tratarla con un agente como dimeildiclorosilano para bloquear los grupos silanoles superficiales]. Mantener la temperatura de la columna a 215 °C y el inyector y el detector a 275 °C. Se debe emplear helio como gas transportador con un caudal de aproximadamente 40 ml por minuto.

Reactivo de sililación - Piridina y trimetilsilimidazol (72:28).

Solución de resolución - Preparar una mezcla de α -lactosa monohidrato y β -lactosa que tenga una relación anomérica de alrededor de 1:1 basada en el contenido declarado en el rótulo.

Solución muestra - Emplear Lactosa Anhidra.

Derivatización de la solución de resolución - Transferir alrededor de 1 mg de *Solución de resolución* a un recipiente de 5 ml, agregar 0,45 ml de dimetilsulfóxido, tapar herméticamente y mezclar empleando un mezclador a vórtice hasta disolver. Agregar 1,8 ml de *Reactivo de sililación*, tapar

herméticamente y mezclar suavemente. Mantener a temperatura ambiente durante 20 minutos antes de usar.

Derivatización de la solución muestra - Proceder según se indica en *Derivatización de la solución de resolución*, pero empleando 1 mg de *Solución muestra*.

Aptitud del sistema (ver 100. *Cromatografía*) - Cromatografiar la *Solución de resolución derivatizada* y registrar la respuesta de los picos principales según se indica en *Procedimiento*: los tiempos de retención relativos deben ser aproximadamente 0,7 para el silil derivado de la α -lactosa y 1,0 para el silil derivado de la β -lactosa; la resolución *R* entre los dos picos no debe ser menor de 3,0.

Procedimiento - Inyectar por separado en el cromatógrafo volúmenes iguales (aproximadamente 2,0 µl) de la *Solución de resolución derivatizada* y de la *Solución muestra derivatizada*, registrar los cromatogramas y medir las respuestas de los picos principales. Calcular el contenido en porcentaje del α -anómero en la porción de Lactosa Anhidra en ensayo, por la fórmula siguiente:

$$100r_a/(r_a + r_b)$$

en la cual r_a es la respuesta del pico del α -anómero silil derivatizado y r_b es la respuesta del pico del β -anómero silil derivatizado. Calcular el contenido en porcentaje del β -anómero en la porción de Lactosa Anhidra en ensayo por la fórmula siguiente:

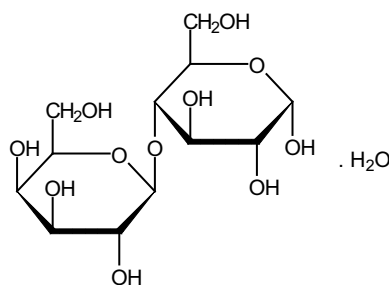
$$100r_b/(r_a + r_b)$$

en la cual r_a es la respuesta del pico del α -anómero silil derivatizado y r_b es la respuesta del pico del β -anómero silil derivatizado.

ROTULADO

Indicar en el rótulo el contenido de α - y β - Lactosa Anhidra.

LACTOSA MONOHIDRATO



$C_{12}H_{22}O_{11} \cdot H_2O$ PM: 360,3 63-42-3

Definición - Lactosa Monohidrato es *O*-β-*D*-galactopiranosil-(1 → 4)-α-*D*-glucopiranososa (α-lactosa) y debe cumplir con las siguientes especificaciones.

Caracteres generales - Polvo blanco. Fácil pero lentamente soluble en agua; prácticamente insoluble en alcohol.

Sustancia de referencia - Lactosa Monohidrato SR-FA.

CONSERVACIÓN

En envases de cierre perfecto.

ENSAYOS

Identificación

A - Absorción infrarroja <460>. *En fase sólida.*

B - Aplicar la siguiente técnica cromatográfica.

Fase estacionaria, Fase móvil, Diluyente y Procedimiento - Proceder según se indica en *Lactosa Anhidra*.

Solución estándar A - Preparar una solución de Lactosa Monohidrato SR-FA en *Diluyente* de aproximadamente 0,5 mg por ml.

Solución estándar B - Preparar una solución de *Glucosa*, Lactosa Monohidrato SR-FA, *Fructosa* y *Sacarosa* en *Diluyente* de aproximadamente 0,5 mg por ml de cada una.

Solución muestra - Transferir alrededor de 25 mg de Lactosa Monohidrato a un matraz aforado de 50 ml, disolver en *Diluyente*, completar a volumen con *Diluyente* y mezclar.

C - Debe cumplir con el ensayo de *Identificación C* en *Lactosa Anhidra*.

Transparencia y color de la solución

Debe cumplir con los requisitos cuando se ensaya según se indica en *Transparencia y color de la solución* en *Lactosa Anhidra*.

Determinación de la rotación óptica <170>

Debe cumplir con los requisitos cuando se ensaya según se indica en 170. *Determinación de la rotación óptica* en *Lactosa Anhidra*.

Acidez o alcalinidad

Debe Cumplir con los requisitos cuando se ensaya según se indica en *Acidez o alcalinidad* en *Lactosa Anhidra*.

Determinación del residuo de ignición <270>

No más de 0,1 % determinado a una temperatura de 600 ± 50 °C.

Determinación de agua <120>

Titulación volumétrica directa. Entre 4,5 y 5,5 %, determinado sobre una preparación de Lactosa Monohidrato en una mezcla de metanol y formamida (2:1).

Límite de metales pesados <590>

Método II. No más de 5 µg por g.

Control microbiológico de productos no obligatoriamente estériles <90>

No debe presentar más de 10^2 microorganismos aerobios totales por gramo, no debe presentar más de 50 hongos y levaduras por gramo. Debe cumplir con el ensayo para *Escherichia coli*.

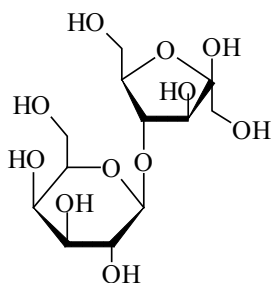
Proteínas e impurezas que absorben luz

Debe cumplir con los requisitos cuando se ensaya según se indica en *Proteínas e impurezas que absorben luz* en *Lactosa Anhidra*.

ROTULADO

Indicar en el rótulo la distribución del tamaño de partícula.

LACTULOSA



$C_{12}H_{22}O_{11}$ PM: 342,3 4618-18-2

Definición - Lactulosa es 4-*O*- β -*D*-Galactopiranosil-*D*-fructosa. Debe contener no menos de 95,0 por ciento y no más de 102,0 por ciento de $C_{12}H_{22}O_{11}$, calculado sobre la sustancia anhidra y debe cumplir con las siguientes especificaciones.

Caracteres generales - Polvo cristalino blanco o casi blanco. Funde aproximadamente a 168 °C. Fácilmente soluble en agua; moderadamente soluble en metanol; prácticamente insoluble en tolueno.

Sustancia de referencia - Lactulosa SR-FA.

CONSERVACIÓN

En envases de cierre perfecto.

ENSAYOS

Identificación

A - Examinar los cromatogramas obtenidos en *Valoración*. El pico principal en el cromatograma obtenido a partir de la *Preparación muestra* se debe corresponder con el de la *Preparación estándar*.

B - Disolver 125 mg de Lactulosa en 5 ml de agua, agregar 5 ml de amoníaco y calentar a 80 °C en un baño de agua durante 10 minutos: se debe desarrollar color rojo.

C - Disolver 50 mg de Lactulosa en 10 ml de agua, agregar 3 ml de solución cupri-tartárica (SR) y calentar: se debe formar un precipitado rojo.

Determinación del pH <250>

Disolver 3,0 g de Lactulosa en agua libre de dióxido de carbono y diluir a 50 ml con el mismo solvente. A 10 ml de esta solución agregar 0,1 ml de solución saturada de cloruro de potasio. El pH de esta solución debe estar comprendido entre 3,0 y 7,0.

Determinación de la rotación óptica <170>

Rotación específica: Entre - 46,0° y - 50,0°, determinada sobre la sustancia anhidra.

Solución muestra: disolver 1,25 g de Lactulosa en agua, agregar 0,2 ml de amoníaco concentrado y diluir a 25 ml con agua.

Sustancias relacionadas

Sistema cromatográfico, Fase móvil y Aptitud del sistema - Proceder según se indica en *Valoración*.

Solución muestra - Emplear la *Preparación muestra* preparada según se indica en *Valoración*.

Solución estándar - A 3 ml de la *Solución muestra* agregar 47,5 ml de acetonitrilo con calentamiento suave y diluir a 100 ml con agua.

Procedimiento - Proceder según se indica en *Procedimiento* en *Valoración*. A partir del cromatograma obtenido con la *Solución muestra*, identificar las impurezas que pudieran estar presentes, por sus tiempos de retención relativos a lactulosa, según se indican a continuación:

Impureza	Tiempo de retención relativo
tagatosa	0,38
fructosa	0,42
galactosa	0,57
epilactosa	0,90
lactosa	1,17

La suma de las respuestas de cualquier pico correspondiente a galactosa, lactosa, epilactosa, tagatosa y fructosa en el cromatograma obtenido a partir de la *Solución muestra* no debe ser mayor que la respuesta del pico correspondiente a lactulosa en el cromatograma obtenido con la *Solución estándar* (3 %).

Límite de metanol

Sistema cromatográfico - Emplear un equipo para cromatografía de gases con un detector de ionización a la llama, un inyector de espacio libre superior y una columna de 2 m x 2 mm con una fase estacionaria constituida por un copolímero de etilvinilbenceno-divinilbenceno de 180 μ m de espesor. Mantener la columna, el inyector y el detector aproximadamente a 140, 200 y 220 °C, respectivamente. Se debe emplear helio como gas transportador con un caudal de aproximadamente 30 ml por minuto.

[NOTA: mantener cada solución a 60 °C durante una hora y presurizar durante 1 minuto.]

Solución del estándar interno - A 0,5 ml de propanol agregar 100 ml de agua y mezclar. Transferir 1 ml de esta solución a un matraz aforado de 100 ml y completar con agua. Transferir 5 ml de esta solución a un matraz aforado de 50 ml y completar con agua.

Solución estándar - Transferir 1 ml de *Solución del estándar interno* a un recipiente de 20 ml y agregar 5 μ l de una solución de metanol al 0,1 % v/v.

Solución muestra - Transferir 79 mg de Lactulosa a un recipiente de 20 ml, agregar 1 ml de *Solución del estándar interno* y 5 µl de una solución de metanol al 0,1 % v/v.

Procedimiento - Inyectar por separado en el cromatógrafo volúmenes iguales (aproximadamente 1 ml) del espacio libre superior de la *Solución del estándar interno*, *Solución estándar* y *Solución muestra*, registrar los cromatogramas y medir las respuestas de los picos principales. La relación entre las respuestas del pico de metanol y del pico del estándar interno en el cromatograma obtenido a partir de la *Solución muestra* no debe ser mayor a dos veces la relación entre las correspondientes respuestas obtenidas en el cromatograma de la *Solución estándar* (50 ppm, calculado asumiendo que la densidad del metanol debe ser 0,79 g por ml a 20 °C).

Límite de boro

[NOTA: evitar usar material de vidrio].

Solución reguladora de acetato-edetato de pH 5,5 - Disolver 250 g de acetato de amonio y 15 g de edetato de sodio en 400 ml de agua y agregar 125 ml de ácido acético glacial.

Solución madre del estándar - Disolver 50 mg de ácido bórico en agua y diluir a 100 ml con el mismo solvente. Transferir 5 ml de esta solución a un matraz aforado de 100 ml y completar a volumen con agua. Conservar en un recipiente bien cerrado de polietileno.

Solución estándar A - Disolver 500 mg de Lactulosa en 1 ml de la *Solución madre del estándar* y agregar 1 ml de agua.

Solución estándar B - A 1 ml de *Solución madre del estándar* agregar 1 ml de agua.

Solución muestra - Disolver 500 mg de Lactulosa en 2 ml agua.

Solución blanco - Emplear 2 ml de agua.

Procedimiento - Agregar a sendos matraces 4 ml de *Solución reguladora de acetato-edetato de pH 5,5* y mezclar. Agregar 4 ml de azometino H (SR) recientemente preparada, mezclar y dejar reposar durante 1 hora. Determinar las absorbancias de la *Solución muestra* y de las *Soluciones estándar A* y *B* (ver 470. *Espectrofotometría de absorción ultravioleta y visible*), con un espectrofotómetro ajustado a 420 nm. Emplear la *Solución blanco* para llevar a cero la lectura del aparato. La absorbancia de la *Solución estándar A* debe ser menor a dos veces la absorbancia de la *Solución muestra* (9 ppm). El ensayo sólo es válido si la absorbancia de la *Solución estándar B* no es menor de 0,25.

Límite de plomo en azúcares

Diluyente - Ácido acético diluido y agua (1:1).

Solución muestra - Diluir 20 g de Lactulosa en con *Diluyente* a 100 ml. Agregar 2 ml de una solución saturada de pirrolidinaditiocarbamato de amonio al 1 % y 10 ml de metil isobutil cetona. Agitar durante 30 segundos al abrigo de la luz intensa, dejar separar las fases y emplear la fase orgánica.

Solución estándar - Proceder según se indica en *Solución muestra* para preparar tres soluciones y agregar 0,5; 1,0 y 1,5 ml respectivamente de solución de plomo (10 ppm) preparada a partir de una dilución 1 en 10 de la *Solución estándar de plomo* (100 ppm) (ver 590. *Límite de metales pesados*).

Solución blanco - Proceder según se indica en *Solución muestra* pero empleando metil isobutil cetona.

Procedimiento - Determinar las absorbancias de la *Solución muestra* y de las *Soluciones estándar*, (ver 440. *Espectrofotometría de absorción y emisión atómica. Método II*) con un espectrofotómetro ajustado a 283,3 nm equipado con una lámpara de cátodo hueco de plomo y una llama de aire-acetileno. Emplear la *Solución blanco* para llevar a cero la lectura del aparato. La *Solución muestra* no debe contener más de 0,5 ppm de plomo.

Determinación de agua <120>

Titulación volumétrica directa. No más de 2,5 % determinado sobre 0,500 g.

Determinación del residuo de ignición <270>

No más de 0,1 %.

Control microbiológico de productos no obligatoriamente estériles <90>

El recuento de microorganismos aerobios viables no debe ser mayor que 10² microorganismos por gramo, determinado por recuento en placa. La sustancia en ensayo debe cumplir con el ensayo para *Escherichia coli*.

VALORACIÓN

Sistema cromatográfico - Emplear un equipo para cromatografía de líquidos con un detector de índice de refracción, una precolumna de acero inoxidable de 5 cm × 4,6 mm y una columna de acero inoxidable de 15 cm × 4,6 mm con una fase estacionaria constituida por gel de sílice aminopropilsililado, de aproximadamente 3 µm de diámetro. Mantener la columna aproximadamente a 38 ± 1 °C. El caudal debe ser aproximadamente 1,0 ml por minuto.

Fase móvil - Disolver 253 mg de fosfato de sodio dihidrogenado en 220 ml de agua y agregar 780 ml de acetonitrilo. Filtrar y desgasificar. Hacer los ajustes necesarios (ver *Aptitud del sistema* en 100. *Cromatografía*).

Preparación muestra - Pesar exactamente alrededor de 1 g de Lactulosa, disolver en 10 ml de

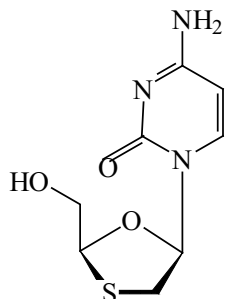
agua, agregar 12,5 ml de acetonitrilo con calentamiento suave y diluir a 25 ml con agua.

Preparación estándar - Disolver 1 g de Lactulosa SR-FA en 10 ml de agua, agregar 12,5 ml de acetonitrilo con calentamiento suave y diluir a 25 ml con agua.

Aptitud del sistema (ver 100. *Cromatografía*) - Cromatografiar la *Preparación estándar* y registrar las respuestas de los picos según se indica en *Procedimiento*: el tiempo de retención para el pico de lactulosa debe ser aproximadamente 18,3 minutos. [NOTA: si fuera necesario, ajustar la concentración de acetonitrilo en la *Fase móvil* entre 75,0 y 82,0 % v/v].

Procedimiento - Inyectar por separado en el cromatógrafo volúmenes iguales (aproximadamente 20 µl) de la *Preparación muestra* y la *Preparación estándar*, registrar los cromatogramas y medir las respuestas de los picos principales. Calcular la cantidad de C₁₂H₂₂O₁₁ en la porción de Lactulosa en ensayo.

LAMIVUDINA



$C_8H_{11}N_3O_3S$ PM: 229,26 134678-17-4

Definición - Lamivudina es (2*R*-*cis*)-4-amino-1-[2-(hidroximetil)-1,3-oxatiolan-5-il]-2(1*H*)-pirimidinona. Debe contener no menos de 98,0 por ciento y no más de 102,0 por ciento de $C_8H_{11}N_3O_3S$, calculado sobre la sustancia anhidra y debe cumplir con las siguientes especificaciones.

Caracteres generales - Sólido blanco o casi blanco. Funde a aproximadamente 176 °C. Soluble en agua.

Sustancias de referencia - Lamivudina SR-FA. Mezcla A de Resolución de Lamivudina SR-FA. Mezcla B de Resolución de Lamivudina SR-FA.

CONSERVACIÓN

En envases inactivos bien cerrados.

ENSAYOS

Identificación

A - Absorción infrarroja <460>. *En suspensión*.

B - Examinar los cromatogramas obtenidos en *Límite del enantiómero de Lamivudina*. El tiempo de retención del pico principal en el cromatograma obtenido a partir de la *Solución muestra* se debe corresponder con el obtenido con la *Solución de resolución*.

Absorción de luz

Preparar una solución que contenga 50 mg de Lamivudina por ml de agua, determinar la absortividad a 440 nm (ver 440. *Espectofotometría de absorción y emisión atómica*) empleando una longitud de paso óptico de 4 cm. La absortividad no debe ser más de 0,0015.

Determinación de agua <120>

Titulación coulombimétrica. No más de 0,2 %.

Límite del enantiómero de Lamivudina

Sistema cromatográfico - Emplear un equipo para cromatografía de líquidos con un detector

ultravioleta ajustado a 270 nm y una columna de 25 cm × 4,6 mm con fase estacionaria constituida por β -ciclodextrina químicamente unida a partículas porosas de sílice de 5 a 10 μ m de diámetro. Mantener constante la temperatura de la columna entre 15 y 30 °C. El caudal debe ser aproximadamente 1,0 ml por minuto.

Solución de acetato de amonio 0,1 N - Disolver alrededor de 7,7 g de acetato de amonio en agua y diluir a 1 litro con el mismo solvente.

Fase móvil - Solución de acetato de amonio 0,1 N y metanol (95:5). Filtrar y desgasificar. Hacer los ajustes necesarios (ver *Aptitud del sistema en 100. Cromatografía*).

Solución de resolución - Disolver el contenido de un vial de Mezcla A de Resolución de Lamivudina SR-FA en 5 ml de agua, transferir cuantitativamente a un matraz aforado de 10 ml con porciones de 2 ml de agua, completar a volumen y mezclar.

Solución muestra - Pesar exactamente alrededor de 25 mg de Lamivudina, transferir a un matraz aforado de 100 ml, disolver en agua, completar a volumen con el mismo solvente y mezclar.

Aptitud del sistema (ver 100. Cromatografía) - Cromatografiar la *Solución de resolución* y registrar las respuestas de los picos según se indica en *Procedimiento*: la resolución *R* entre los picos de lamivudina y el enantiómero de lamivudina no debe ser menor de 1,5. [NOTA: los tiempos de retención relativos deben ser 1,0 para lamivudina y 1,2 para el enantiómero de lamivudina].

Procedimiento - Inyectar por separado en el cromatógrafo volúmenes iguales (aproximadamente 10 μ l) de la *Solución muestra*, registrar los cromatogramas y medir las respuestas de los picos principales. Calcular la cantidad en porcentaje del enantiómero de Lamivudina en la porción de Lamivudina en ensayo, por la fórmula siguiente:

$$100[r_E/(r_E + r_M)]$$

en la cual r_E y r_M son las repuestas de los picos del enantiómero de Lamivudina y Lamivudina, respectivamente. No debe contener más de 0,3 %.

Límite de solventes residuales

Sistema cromatográfico - Emplear un equipo para cromatografía de gases con un detector de ionización a la llama y una columna de 50 m × 0,53 mm recubierta con una película de 5 μ m de una fase estacionaria constituida por aceite de dimetilpolisiloxano. Mantener el inyector y el detector aproximadamente a 150 y 250 °C, respectivamente. La temperatura de la columna se mantiene a 70 °C durante 3 minutos inicialmente y se programa un aumento de 30 °C por minuto hasta

alcanzar 200 °C, y se mantiene durante 6,5 minutos. Se debe emplear hidrógeno como gas transportador a una presión de 5 psig y el caudal debe ser aproximadamente 320 ml por minuto.

Solución del estándar interno - Transferir exactamente alrededor de 1 ml de 2-pentanona a un matraz aforado de 100 ml, completar a volumen con una mezcla de metil sulfóxido y agua (1:1) y mezclar.

Solución estándar - Transferir 10 ml de *Solución del estándar interno* a un matraz aforado de 100 ml. Agregar exactamente alrededor de 100 µl de alcohol absoluto, 100 µl de acetato de isopropilo, 100 µl de metanol, y 100 µl de trietilamina. Completar a volumen con una mezcla de metilsulfóxido y agua (1:1) y mezclar.

Solución muestra - Pesar exactamente alrededor de 5 g de Lamivudina, transferir a un matraz aforado de 100 ml, agregar 10 ml de *Solución del estándar interno*, completar a volumen con una mezcla de metil sulfóxido y agua (1:1) y mezclar.

Procedimiento - Inyectar por separado en el cromatógrafo volúmenes iguales (aproximadamente 0,5 µl) de la *Solución estándar* y la *Solución muestra*, registrar los cromatogramas y medir las respuestas de todos los picos. Calcular la cantidad en porcentaje de cada solvente residual en la porción de Lamivudina en ensayo, por la fórmula siguiente:

$$10(C/P)(R_M/R_E)$$

en la cual C es la concentración en mg por ml de cada solvente en la *Solución estándar*; P es el peso en g de Lamivudina en ensayo; y R_M y R_E son los cocientes entre los picos de cada solvente y del estándar interno obtenidos a partir de la *Solución muestra* y la *Solución estándar*, respectivamente: no debe contener más de: 0,2 % de alcohol, 0,2 % de acetato de isopropilo, 0,1 % de metanol, 0,1 % de trietilamina y 0,3 % del total del solvente residual.

Pureza cromatográfica

Fase estacionaria, Solución de acetato de amonio 0,025 N, Fase móvil, Solución de aptitud del sistema y Aptitud del sistema - Proceder según se indica en *Valoración*.

Solución estándar y Solución muestra - Proceder según se indica para *Preparación estándar y Preparación muestra* en *Valoración*, respectivamente.

Solución de ácido salicílico - Disolver una cantidad exactamente pesada de *Ácido Salicílico* en *Fase móvil* y diluir cuantitativamente, paso a paso si fuera necesario, con *Fase móvil* para obtener una solución de aproximadamente 0,625 µg por ml.

Procedimiento - Inyectar por separado en el cromatógrafo volúmenes iguales (aproximadamente 10 µl) de *Solución de ácido salicílico* y *Solución muestra*, registrar los cromatogramas y medir las respuestas de todos los picos.

Calcular la cantidad en porcentaje de *Ácido Salicílico* en la porción de Lamivudina en ensayo, por la fórmula siguiente:

$$10C/P(r_m/r_s)$$

en la cual C es la concentración en µg por ml de ácido salicílico en la *Solución de ácido salicílico*; P es el peso en mg de Lamivudina tomada en la *Solución muestra*, r_m y r_s son las respuestas de los picos de ácido salicílico obtenidos a partir de la *Solución muestra* y la *Solución de ácido salicílico*, respectivamente.

Calcular el contenido en porcentaje de cualquier otra impureza individual en la porción de Lamivudina en ensayo, por la fórmula siguiente:

$$100(r_i/r_t)$$

en la cual r_i es la respuesta del pico de cualquier otra impureza obtenida a partir de la *Solución muestra* y r_t es la suma de todas las respuestas de los picos: no debe contener más de: 0,5 % para cualquier pico con un tiempo de retención relativo de aproximadamente 0,4; 0,3 % para cualquier pico con un tiempo de retención relativo de aproximadamente 0,9; 0,2 % para ácido salicílico, 0,2 % para cualquier otra impureza individual y 1,0 % de la suma total de las impurezas.

VALORACIÓN

Sistema cromatográfico - Emplear un equipo para cromatografía de líquidos con un detector ultravioleta ajustado a 277 nm y una columna de 25 cm × 4,6 mm con fase estacionaria constituida por octadecilsilano químicamente unido a partículas porosas de sílice de 3 a 10 µm de diámetro. Mantener la temperatura de la columna a 35 °C. El caudal debe ser aproximadamente 1,0 ml por minuto.

Solución de acetato de amonio 0,025 N - Transferir aproximadamente 1,9 g de acetato de amonio a un matraz aforado de 1 litro, disolver en 900 ml de agua, ajustar a pH 3,8 ± 0,2, completar a volumen con agua y mezclar.

Fase móvil - Solución de acetato de amonio 0,025 N y metanol (95:5). Filtrar y desgasificar. Hacer los ajustes necesarios (ver *Aptitud del sistema* en 100. *Cromatografía*).

Solución de aptitud del sistema - Disolver el contenido de un vial de Mezcla B de Resolución de Lamivudina SR-FA en 2 ml de *Fase móvil*.

Preparación estándar - Disolver una cantidad exactamente pesada de Lamivudina SR-FA y diluir

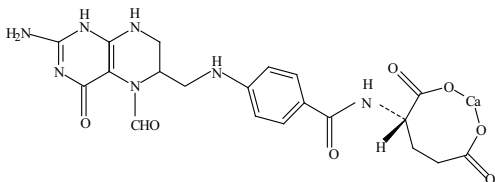
cuantitativamente, paso a paso si fuera necesario, con *Fase móvil* para obtener una solución de 0,25 mg de Lamivudina SR-FA por ml.

Preparación muestra - Pesar exactamente alrededor de 25 mg de Lamivudina, transferir a un matraz aforado de 100 ml, disolver y completar a volumen con *Fase móvil* y mezclar.

Aptitud del sistema (ver 100. *Cromatografía*) - Cromatografiar la *Solución de aptitud del sistema* y registrar la respuesta de los picos según se indica en *Procedimiento*: la resolución *R* entre los picos de lamivudina y el diastereoisómero de lamivudina no debe ser menor de 1,5. [NOTA: los tiempos de retención relativos deben ser 1,0 para lamivudina y 0,9 para el diastereoisómero de lamivudina]. Cromatografiar la *Preparación estándar* y registrar las respuestas de los picos según se indica en *Procedimiento*: la desviación estándar relativa para inyecciones repetidas no debe ser mayor de 2,0 %.

Procedimiento - Inyectar por separado en el cromatógrafo volúmenes iguales (aproximadamente 10 µl) de la *Preparación estándar* y la *Preparación muestra*, registrar los cromatogramas y medir las respuestas de los picos principales. Calcular la cantidad de $C_8H_{11}N_3O_3S$ en la porción de Lamivudina en ensayo.

LEUCOVORINA CÁLCICA



$C_{20}H_{21}CaN_7O_7$ PM: 511,5 1492-18-8

Sinonimia - Folinato Cálculo.

Definición - Folinato Cálculo es *N*-[*p*-[[[(6*RS*)-2-Amino-5-formil-5,6,7,8-tetrahydro-4-hidroxi-6-pteridilil]-metil]amino]benzoil]-*L*-glutamato de calcio. Debe contener no menos de 95,0 por ciento y no más de 105,0 por ciento de $C_{20}H_{21}CaN_7O_7$, calculado sobre la sustancia anhidra y debe cumplir con las siguientes especificaciones.

Caracteres generales - Polvo amarillo o blanco amarillento. Muy soluble en agua; prácticamente insoluble en alcohol.

Sustancia de referencia - Folinato Cálculo SR-FA.

CONSERVACIÓN

En envases inactivos bien cerrados.

ENSAYOS

Identificación

A - Absorción infrarroja <460>. *En fase sólida*.
[NOTA: no secar la muestra].

B - Examinar los cromatogramas obtenidos en *Valoración*. El tiempo de retención del pico principal en el cromatograma obtenido a partir de la *Preparación muestra* se debe corresponder con el obtenido con la *Preparación estándar*.

Determinación de agua <120>

Titulación volumétrica directa. No más de 17,0 %.

Límite de metales pesados <590>

Método II. No más de 0,005 %.

VALORACIÓN

[NOTA 1: realizar este ensayo sin interrupciones, empleando agua recientemente desionizada cada vez que se indique agua y material de vidrio inactivos para todas las soluciones que contengan Folinato Cálculo,].

Sistema cromatográfico - Emplear un equipo para cromatografía de líquidos con un detector ultravioleta ajustado a 254 nm y una columna de 30 cm × 4,0 mm con fase estacionaria constituida

por octadecilsilano químicamente unido a partículas porosas de sílice de 5 a 10 μm de diámetro. El caudal debe ser aproximadamente entre 1 y 2 ml por minuto.

Solución de hidróxido de tetrabutilamonio - Disolver una porción de hidróxido de tetrabutilamonio en metanol para obtener una solución de aproximadamente 0,25 g por ml.

Solución de fosfato monobásico de sodio 2 N - Disolver una porción de fosfato monobásico de sodio monohidrato en agua para obtener una solución de aproximadamente 276 mg por ml.

Fase móvil - Mezclar 15 ml de *Solución de hidróxido de tetrabutilamonio* con 835 ml de agua. Agregar 125 ml de acetonitrilo y ajustar a un pH aparente de $7,5 \pm 0,1$ con *Solución de fosfato monobásico de sodio 2 N*. Mezclar, diluir a 1 litro con agua y filtrar. Hacer los ajustes necesarios (ver *Aptitud del sistema* en 100. *Cromatografía*).

Diluyente - Mezclar 15 ml de *Solución de hidróxido de tetrabutilamonio* con 900 ml de agua y ajustar a pH $7,5 \pm 0,1$ con *Solución de fosfato monobásico de sodio 2 N*. Diluir a 1 litro con agua y mezclar.

Preparación estándar - Disolver una cantidad exactamente pesada de Folinato Cálculo SR-FA en *Diluyente* para obtener una solución de aproximadamente 175 μg de Folinato Cálculo anhidro por ml.

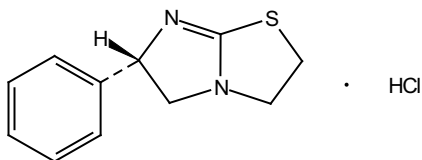
Preparación muestra - Pesar exactamente alrededor de 20 mg de Folinato Cálculo, transferir a un matraz aforado de 100 ml, disolver, completar a volumen con *Diluyente* y mezclar.

Solución de aptitud del sistema - Disolver una porción de *Ácido Fólico* en *Diluyente* para obtener una solución de aproximadamente 175 μg por ml. Mezclar 1 volumen de esta solución con 4 volúmenes de la *Preparación estándar*.

Aptitud del sistema (ver 100. *Cromatografía*) - Cromatografiar la *Solución de aptitud del sistema* y registrar las respuestas de los picos según se indica en *Procedimiento*: la resolución *R* entre los picos de Folinato Cálculo y ácido fólico no debe ser menor de 3,6; los tiempos de retención relativos deben ser aproximadamente 1,0 para Folinato Cálculo y 1,6 para ácido fólico; la desviación estándar relativa para inyecciones repetidas no debe ser mayor de 2,0 %.

Procedimiento - Inyectar por separado en el cromatógrafo volúmenes iguales (aproximadamente 15 μl) de la *Preparación estándar* y la *Preparación muestra*, registrar los cromatogramas y medir las respuestas de los picos principales. Calcular la cantidad de $C_{20}H_{21}CaN_7O_7$ en la porción de Folinato Cálculo en ensayo.

LEVAMISOL, CLORHIDRATO DE



$C_{11}H_{12}N_2S \cdot HCl$ PM: 240,8 16595-80-5

Definición - Clorhidrato de Levamisol es Clorhidrato de *S*-2,3,5,6-tetrahidro-6-fenilimidazo[2,1-*b*]tiazol. Debe contener no menos de 98,5 por ciento y no más de 101,0 por ciento de $C_{11}H_{12}N_2S \cdot HCl$, calculado sobre la sustancia seca y debe cumplir con las siguientes especificaciones.

Caracteres generales - Polvo cristalino blanco o casi blanco. Fácilmente soluble en agua; soluble en alcohol; poco soluble en cloruro de metileno.

Sustancia de referencia - Clorhidrato de Levamisol SR-FA.

CONSERVACIÓN

En envases inactínicos bien cerrados.

ENSAYOS

Identificación

A - Absorción infrarroja <460>. *En fase sólida*.

B - Debe responder a los ensayos para *Cloruro* <410>.

Determinación del pH <250>

Disolver 2,50 g de Clorhidrato de Levamisol en agua libre de dióxido de carbono y diluir a 50 ml con el mismo solvente. El pH de la solución debe estar comprendido entre 3,0 y 4,5.

Determinación de la rotación óptica <170>

Rotación específica: Entre $-121,5^\circ$ y $-128,0^\circ$.

Solución muestra: 50 mg de Clorhidrato de Levamisol por ml en agua libre de dióxido de carbono, calculado sobre la sustancia seca.

Determinación del residuo de ignición <270>

No más de 0,1 %.

Determinación del punto de fusión <260>

Entre 226 y 231 °C.

Límite de metales pesados <590>

Método IV. No más de 0,001 %.

Solución estándar - Preparar la solución empleando *Solución estándar de plomo* (1 ppm).

Solución muestra - Emplear 12 ml de una solución preparada disolviendo 2,5 g de Clorhidrato de Levamisol en 50 ml de agua libre de dióxido de carbono.

Pérdida por secado <680>

Secar entre 100 y 105 °C durante 4 horas: no debe perder más de 0,5 % de su peso.

Pureza cromatográfica

Fase estacionaria - Emplear un equipo para cromatografía de líquidos con un detector ultravioleta ajustado a 215 nm y una columna de 10 cm × 4,6 mm con fase estacionaria constituida por octadecilsilano desactivado químicamente unido a partículas porosas de sílice de 3 μm de diámetro. El caudal debe ser aproximadamente 1,5 ml por minuto.

Solución A - Transferir 0,5 g de fosfato de amonio dihidrogenado a un matraz aforado de 100 ml, disolver con 90 ml de agua, ajustar a pH 6,5 con una solución de 40 mg de hidróxido de sodio por ml y completar a volumen con agua.

Solución B - Acetonitrilo.

Fase móvil - Emplear mezclas variables de *Solución A* y *Solución B*. Programar el cromatógrafo del siguiente modo y dejar equilibrar no menos de 4 minutos con la composición inicial.

Tiempo (minutos)	Solución A (% v/v)	Solución B (% v/v)
0-8	90 → 30	10 → 70
8-10	30	70
10-11	30 → 90	70 → 10

[NOTA: preparar las soluciones inmediatamente antes de su empleo, protegidas de la luz y mantenerlas a una temperatura no mayor a 25 °C.]

Solución muestra - Transferir 100 mg de Clorhidrato de Levamisol a un matraz aforado de 10 ml, disolver en metanol, agregar 1,0 ml de amoníaco concentrado y completar a volumen con metanol.

Solución estándar A - Transferir 50 mg de Clorhidrato de Levamisol SR-FA a un matraz aforado de 5 ml, disolver en metanol, agregar 0,5 ml de amoníaco concentrado y completar a volumen con metanol.

Solución estándar B - Transferir 1 ml de *Solución muestra* a un matraz aforado de 100 ml y completar a volumen con metanol. Transferir 5,0 ml de esta solución a un matraz aforado de 25 ml y completar a volumen con metanol.

Aptitud del sistema - Cromatografiar la *Solución estándar A* y registrar las respuestas de los picos según se indica en *Procedimiento*: el cromatograma obtenido a partir de la *Solución muestra* debe ser similar al obtenido con la *Solución estándar A*, el tiempo de retención para levamisol debe

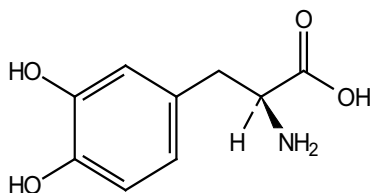
ser aproximadamente 3 minutos y los tiempos de retención relativos al levamisol deben ser aproximadamente 0,9 para impureza A (3-[(2*RS*)-2-amino-2-feniletil]tiazolidin-2-ona), 1,4 para impureza B (3-[(*E*)-2-feniletetil]tiazolidin-2-imina), 1,5 para impureza C ((4*RS*)-4-fenil-1-(2-sulfaniletil)imidazolidin-2-ona), 1,6 para la impureza D (6-fenil-2,3-dihidroimidazo[2,1-*b*]tiazol) y 2,7 para impureza E (1,1'-[(disulfano-1,2-diil)bis(etilen)bis[(4*RS*)-4-fenilimidazolin-2-ona]).

Procedimiento - Inyectar por separado en el cromatógrafo volúmenes iguales (aproximadamente 10 µl) de la *Solución estándar A*, *Solución estándar B* y *Solución muestra*, registrar los cromatogramas y medir las respuestas de todos los picos. Calcular la cantidad de impurezas multiplicando las respuestas de los picos por los siguientes factores de corrección: 2,0 para impureza A, 1,7 para impureza B, 2,9 para impureza C, 1,3 para impureza D y 2,7 para impureza E. La respuesta para cualquier impureza individual obtenida a partir del cromatograma de la *Solución muestra* no debe ser mayor a la respuesta del pico principal obtenida con la *Solución estándar B* (0,5 %); cualquier otra respuesta obtenida a partir de la *Solución muestra* no debe ser mayor a la mitad de la respuesta del pico principal obtenido con la *Solución estándar B* (0,5 %); la suma de las respuestas no debe ser mayor a 1,5 veces la respuesta del pico principal obtenido con la *Solución estándar B* (0,3 %). Ignorar cualquier respuesta menor a 0,25 veces la respuesta del pico principal obtenido con la *Solución estándar B*.

VALORACIÓN

Pesar exactamente alrededor de 200 mg de Clorhidrato de Levamisol, disolver en 30 ml de alcohol, agregar 5,0 ml de ácido clorhídrico 0,01 N y titular con hidróxido de sodio 0,1 N (SV), determinando los dos puntos de inflexión potenciométricamente. Realizar una determinación con un blanco y hacer las correcciones necesarias (ver 780. *Volumetría*). Determinar el volumen consumido entre los dos puntos de inflexión. Cada ml de hidróxido de sodio 0,1 N consumido equivale a 24,08 mg de $C_{11}H_{12}N_2S \cdot HCl$.

LEVODOPA



C₉H₁₁NO₄

PM: 197,2

59-92-7

Definición - Levodopa es 3-Hidroxi-*L*-tirosina. Debe contener no menos de 99,0 por ciento y no más de 101,0 por ciento de C₉H₁₁NO₄, calculado sobre la sustancia seca y debe cumplir con las siguientes especificaciones.

Caracteres generales - Polvo cristalino blanco o casi blanco. Inodoro. En presencia de humedad se oxida rápidamente por el oxígeno atmosférico y se oscurece. Fácilmente soluble en ácido clorhídrico 3 N; poco soluble en agua; insoluble en alcohol.

Sustancias de referencia - Levodopa SR-FA.

CONSERVACIÓN

En envases inactínicos de cierre perfecto, en un sitio seco y evitar la exposición al calor excesivo.

ENSAYOS

Identificación

A - Absorción infrarroja <460>. *En fase sólida.*

B - Absorción ultravioleta <470>

Solvente: ácido clorhídrico 0,1 N.

Concentración: 40 µg por ml.

Las absorptividades a 280 nm, calculadas sobre la sustancia seca, no deben diferir en más de 3,0 %.

Determinación del pH <250>

Entre 4,5 y 7,0; determinado sobre una solución preparada disolviendo 0,10 g de Levodopa en 10 ml de agua libre de dióxido de carbono luego de agitar durante 15 minutos.

Determinación de la rotación óptica <170>

Rotación específica: Entre -160° y -167°.

Solución muestra - Pesar exactamente alrededor de 500 mg de Levodopa, transferir a un matraz aforado de 25 ml y disolver en 10 ml de ácido clorhídrico 1 N. Agregar 5 g de hexametilentetramina, agitar por rotación para disolver, completar a volumen con ácido clorhídrico 1 N y mezclar. Dejar reposar en la oscuridad a 25 °C durante 3 horas y medir la rotación.

Pérdida por secado <680>

Secar a 105 °C durante 4 horas: no debe perder más de 1,0 % de su peso.

Determinación del residuo de ignición <270>

No más de 0,1 %.

Límite de metales pesados <590>

Método II. No más de 0,001 %.

Sustancias relacionadas

[NOTA: proteger todas las soluciones de la luz, prepararlas inmediatamente antes de su uso y conservarlas a 10°C hasta su inyección].

Sistema cromatográfico - Emplear un equipo para cromatografía de líquidos con un detector ultravioleta ajustado a 280 nm y una columna de 25 cm × 4,6 mm con fase estacionaria constituida por octadecilsilano químicamente unido a partículas porosas de sílice de 5 µm de diámetro. El caudal debe ser aproximadamente 1,0 ml por minuto.

Diluyente - Preparar una solución de ácido trifluoroacético y agua (1 en 1000).

Fase móvil - *Diluyente* y tetrahidrofurano (97:3). Filtrar y desgasificar. Hacer los ajustes necesarios (ver *Aptitud del sistema* en 100. *Cromatografía*).

Solución estándar - Disolver una cantidad exactamente pesada de Levodopa SR-FA en *Diluyente* y diluir cuantitativamente y en etapas, si fuera necesario, con *Diluyente* para obtener una solución de aproximadamente 0,4 mg por ml.

Solución muestra - Pesar exactamente alrededor de 40 mg de Levodopa y transferir a un matraz aforado de 100 ml. Disolver, completar a volumen con *Diluyente* y mezclar.

Solución de aptitud del sistema - Disolver cantidades exactamente pesadas de Levodopa SR-FA, 3-metoxitirosina y *L*-tirosina en *Diluyente* para obtener una solución que contenga aproximadamente 10 µg de cada una por ml.

Aptitud del sistema (ver 100. *Cromatografía*) - Cromatografiar la *Solución de aptitud del sistema* y registrar las respuestas de los picos según se indica en *Procedimiento*: los tiempos de retención relativos son de aproximadamente 1,0 para levodopa; 1,3 para *L*-tirosina y 1,6 para 3-metoxitirosina; la resolución *R* entre los picos de levodopa y *L*-tirosina no debe ser menor de 3,0; el factor de asimetría no debe ser mayor de 2,0 para levodopa y la desviación estándar relativa determinada para levodopa, para inyecciones repetidas, no debe ser mayor de 2,0 %.

Procedimiento - Inyectar por separado en el cromatógrafo volúmenes iguales (aproximadamente 20 µl) de la *Solución estándar* y la *Solución muestra*, registrar los cromatogramas y medir la respuesta de todos los picos.

Calcular el porcentaje de cada impureza en la porción de Levodopa en ensayo. Debe cumplir con

los requisitos de la siguiente tabla.

<i>Sustancias relacionadas</i>	<i>Tiempo de retención relativo</i>	<i>Factor de respuesta relativa</i>	<i>Límite (%)</i>
Compuesto relacionado A de levodopa	aprox. 0,9	2,4	0,1
Levodopa	1,0	-	-
L-Tirosina	aprox. 1,3	2,7	0,1
3-Metoxitirosina	aprox 1,6	1,2	0,5
1-Veratrilglicina	aprox 2,7	1,3	0,1
Individual desconocida	-	1,0	0,1
Totales	-	-	1,1

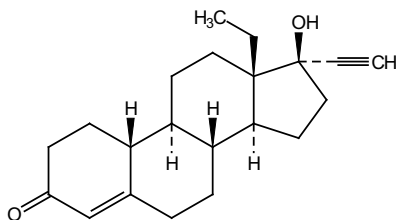
Impurezas orgánicas volátiles <520>

Método II.

VALORACIÓN

Pesar exactamente alrededor de 180 mg de Levodopa, disolver en 5 ml de ácido fórmico anhidro, calentando si fuera necesario, y agregar 25 ml de ácido acético glacial y 25 ml de dioxano. Titular con ácido perclórico 0,1 N (SV), empleando 0,1 ml de cristal violeta (SR) como indicador. Realizar una determinación con un blanco y hacer las correcciones necesarias (ver 780. *Volumetría*). Cada ml de ácido perclórico 0,1 N equivale a 19,72 mg de $C_9H_{11}NO_4$.

LEVONORGESTREL



$C_{21}H_{28}O_2$ PM: 312,5 797-63-7

Definición - Levonorgestrel es (-)-(17 α)-13-Etil-17-hidroxi-18,19-dinorpregn-4-en-20-in-3-ona. Debe contener no menos de 98,0 por ciento y no más de 102,0 por ciento de $C_{21}H_{28}O_2$, calculado sobre la sustancia seca y debe cumplir con las siguientes especificaciones.

Caracteres generales - Polvo blanco o casi blanco, inodoro. Soluble en cloroformo; poco soluble en alcohol; prácticamente insoluble en agua.

Sustancia de referencia - Norgestrel SR-FA.

CONSERVACIÓN

En envases inactivos bien cerrados.

ENSAYOS

Precaución - Manipular con cuidado el Levonorgestrel.

Identificación

A - Absorción infrarroja <460>. En fase sólida.

B - Examinar los cromatogramas obtenidos en *Pureza cromatográfica*. El valor de R_f de la mancha principal en el cromatograma obtenido a partir de la *Solución muestra* se debe corresponder con el obtenido con la *Solución madre del estándar*.

Determinación del punto de fusión <260>

Entre 232 y 239 °C, con un intervalo de fusión no mayor de 4 °C.

Determinación de la rotación óptica <170>

Rotación específica: Entre -30° y -35°.

Solución muestra: 20 mg por ml, en cloroformo.

Determinación del residuo de ignición <270>

No más de 0,3 %.

Límite de grupo etinilo

Disolver 200 mg de Levonorgestrel en aproximadamente 40 ml de tetrahidrofurano. Agregar 10 ml de solución de nitrato de plata 1 en 10 y titular con hidróxido de sodio 0,1 N (SV), empleando electrodos de vidrio-calomel o plata-cloruro de plata, conteniendo solución de nitrato de potasio.

Realizar una determinación con un blanco y hacer las correcciones necesarias (ver 780. *Volumetría*). Cada ml de hidróxido de sodio 0,1 N equivale a 2,503 mg de grupo etinilo (-C \equiv CH). No debe contener menos de 7,81 % ni más de 8,18 % de grupo etinilo.

Pureza cromatográfica

Fase estacionaria - Emplear una placa para cromatografía en capa delgada (ver 100. *Cromatografía*) recubierta con gel de sílice para cromatografía con indicador de fluorescencia, de 0,25 mm de espesor y activada previamente por calentamiento a 100 °C durante 15 minutos.

Fase móvil - Cloroformo y alcohol (96:4).

Solución muestra - Preparar una solución de Levonorgestrel en cloroformo de aproximadamente 10,0 mg de Levonorgestrel por ml.

Solución madre del estándar - Preparar una solución de Norgestrel SR-FA en cloroformo de aproximadamente 10 mg por ml.

Soluciones estándar - Diluir volúmenes exactamente medidos de la *Solución madre del estándar* con cloroformo para obtener cinco *Soluciones estándar* con las siguientes concentraciones:

Solución estándar	Concentración (mg por ml)	% con respecto a la muestra
A	0,20	2,0
B	0,10	1,0
C	0,05	0,5
D	0,02	0,2
E	0,01	0,1

Revelador - Agregar 10 g de ácido fosfomolibdico a 100 ml de alcohol y agitar la mezcla durante no menos de 30 minutos. Filtrar en el momento de su uso.

Procedimiento - Aplicar por separado sobre la placa 10 μ l de la *Solución madre del estándar*, 10 μ l de la *Solución muestra* y 10 μ l de cada una de las cinco *Soluciones estándar*. Dejar secar las aplicaciones y desarrollar los cromatogramas hasta que el frente del solvente haya recorrido aproximadamente tres cuartas partes de la longitud de la placa. Retirar la placa de la cámara, marcar el frente del solvente y dejar evaporar. Pulverizar uniformemente sobre la placa con *Revelador* y calentar a 105 °C durante 10 a 15 minutos. El valor de R_f de la mancha principal en el cromatograma obtenido a partir de la *Solución muestra* debe ser similar al obtenido con la *Solución madre del estándar*. Si se observan manchas secundarias en el cromatograma obtenido a partir de la *Solución muestra*, estimar la concentración de cada una comparando con las *Soluciones estándar*. La suma de las impurezas en la *Solución*

muestra no debe ser mayor de 2,0 % y ninguna impureza debe ser mayor de 0,5 %.

Pérdida por secado <680>

Secar a 105 °C durante 5 horas: no debe perder más de 0,5 % de su peso.

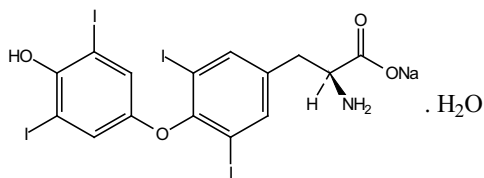
VALORACIÓN

Preparación estándar - Disolver una cantidad exactamente pesada de Norgestrel SR-FA en alcohol para obtener una solución de aproximadamente 10 µg por ml.

Preparación muestra - Pesar exactamente alrededor de 100 mg de Levonorgestrel, disolver en alcohol y diluir cuantitativamente y en etapas con alcohol para obtener una solución de aproximadamente 10 µg por ml.

Procedimiento - Determinar concomitantemente las absorbancias de ambas soluciones en celdas de 1 cm a la longitud de onda de máxima absorción, aproximadamente 241 nm, con un espectrofotómetro, empleando alcohol como blanco. Calcular la cantidad de $C_{21}H_{28}O_2$ en la porción de Levonorgestrel en ensayo.

LEVOTIROXINA SÓDICA



$C_{15}H_{10}I_4NNaO_4 \cdot H_2O$

25416-65-3

Anhidra

PM: 798,9

55-03-8

Definición - Levotiroxina Sódica es la Sal monosódica de *O*-(4-hidroxi-3,5-diiodofenil)-3,5-diiodo-*L*-tirosina, hidrato. Es la sal sódica del isómero *levo* de la tirosina. Debe contener no menos de 97,0 por ciento y no más de 103,0 por ciento de $C_{15}H_{10}I_4NNaO_4$, calculado sobre la sustancia anhidra y debe cumplir con las siguientes especificaciones.

Caracteres generales - Polvo casi blanco o amarillo pálido; inodoro e higroscópico. Estable al aire seco, puede adquirir un leve color rosado por exposición a la luz. Soluble en soluciones de hidróxidos alcalinos y en soluciones calientes de carbonatos alcalinos; poco soluble en alcohol; muy poco soluble en agua; insoluble en acetona, clorofórmico y éter.

Sustancias de referencia - Levotiroxina SR-FA. Liotironina SR-FA.

CONSERVACIÓN

En envases inactivos de cierre perfecto.

ENSAYOS

Identificación

A - Someter a ignición aproximadamente 50 mg de Levotiroxina Sódica en una cápsula de platino sobre llama: se debe descomponer y emitir vapores de yodo.

B - Agregar a 0,5 mg de Levotiroxina Sódica, 7,5 ml de solución ácida de cloruro de sodio (preparada mezclando 300 ml de agua, 250 ml de alcohol, 100 ml de hidróxido de sodio 1 N y 100 ml de ácido clorhídrico) y 1 ml de solución de nitrito de sodio 1 en 100. Dejar reposar en la oscuridad durante 20 minutos y agregar 1,25 ml de hidróxido de amonio: se debe producir un color rosado.

Determinación de la rotación óptica <170>

Rotación específica: Entre -5° y -6° .

Solución muestra: una cantidad equivalente a 30 mg de Levotiroxina Sódica anhidra por ml, en

una mezcla de alcohol e hidróxido de sodio 1 N (2:1).

Pérdida por secado <680>

Secar 500 mg de Levotiroxina Sódica sobre pentóxido de fósforo a $60^\circ C$ y a una presión que no exceda los 10 mm Hg durante 4 horas: no debe perder más de 11,0 % de su peso.

Límite de yoduro inorgánico

Solución de extracción - Preparar una solución 1 en 100 de ácido sulfúrico en agua.

Solución estándar - [NOTA: preparar esta solución en el día de su uso]. Disolver una cantidad exactamente pesada de yoduro de potasio en agua para obtener una solución que contenga 0,131 mg, equivalentes a 0,100 mg de yoduro, por ml. Transferir 0,6 ml de esta solución a un matraz aforado de 1 litro, completar a volumen con *Solución de extracción* y mezclar. Cada ml de *Solución estándar* contiene 0,06 μg de yoduro.

Solución muestra - Transferir 7,5 mg de Levotiroxina Sódica a un vaso de precipitados, agregar 100 ml de *Solución de extracción* y sonicar durante 5 minutos.

Sistema de electrodos - Emplear un electrodo indicador específico para yoduro y un electrodo de referencia de plata-cloruro de plata, conectado a un medidor de pH capaz de medir los potenciales con una reproducibilidad mínima de ± 1 mV (ver 250. *Determinación del pH*).

Procedimiento - Transferir la *Solución estándar* a un vaso de precipitados que contenga una barra de agitación magnética. Enjuagar y secar los electrodos, insertar en la solución, agitar durante 5 minutos o hasta que se estabilice la lectura y leer el potencial, en mV. Repetir este proceso empleando la *Solución muestra*. Se cumplen los requisitos del ensayo si la *Solución muestra* tiene un potencial más alto, en mV, que la *Solución estándar*: no más de 0,08 %.

Límite de liotironina sódica

Sistema cromatográfico, Fase móvil, Preparación estándar, Preparación muestra y Aptitud del sistema - Proceder según se indica en *Valoración*.

Procedimiento - Proceder según se indica en *Valoración*. Calcular la cantidad de liotironina sódica ($C_{15}H_{11}I_3NNaO_4$) en la porción de Levotiroxina Sódica en ensayo, a partir de las respuestas de los picos de liotironina, obtenidos con la *Preparación muestra* y la *Preparación estándar*. No debe contener más de 2,0 % de liotironina.

VALORACIÓN

Sistema cromatográfico - Emplear un equipo para cromatografía de líquidos con un detector ultravioleta ajustado a 225 nm y una columna de

25 cm × 4,6 mm con fase estacionaria constituida por gel de sílice de 10 µm de diámetro químicamente unido a un revestimiento de intercambio catiónico fuertemente ácido. El caudal debe ser aproximadamente 1,5 ml por minuto.

Fase móvil - Agua y acetonitrilo (60:40) que contenga 0,5 ml de ácido fosfórico por cada 1.000 ml. Filtrar y desgasificar. Hacer los ajustes necesarios (ver *Aptitud del sistema* en 100. *Cromatografía*).

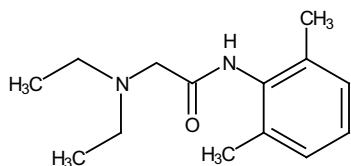
Preparación estándar - Transferir cantidades exactamente pesadas de Levotiroxina SR-FA y Liotironina SR-FA a un envase apropiado, disolver en *Fase móvil* y diluir cuantitativamente y en etapas con *Fase móvil* para obtener una solución de aproximadamente 10 µg de levotiroxina por ml y 0,2 µg de liotironina por ml.

Preparación muestra - Pesar exactamente alrededor de 100 µg de Levotiroxina Sódica y transferir a un tubo de centrífuga. Agregar 2 perlas de vidrio y 10 ml de *Fase móvil* y mezclar empleando un mezclador por vórtice durante 3 minutos. Centrifugar hasta obtener un líquido sobrenadante transparente, filtrando si fuera necesario.

Aptitud del sistema (ver 100. *Cromatografía*) - Cromatografiar la *Preparación estándar* y registrar las respuestas de los picos según se indica en *Procedimiento*: la resolución *R* entre los picos de liotironina y levotiroxina no debe ser menor de 5,0; la desviación estándar relativa para inyecciones repetidas no debe ser mayor de 2,0 %.

Procedimiento - Inyectar por separado en el cromatógrafo volúmenes iguales (aproximadamente 100 µl) de la *Preparación estándar* y la *Preparación muestra*, registrar los cromatogramas y medir las respuestas de los picos principales. Calcular la cantidad de $C_{15}H_{10}I_4NNaO_4$ en la porción de Levotiroxina Sódica en ensayo, a partir de las respuestas de los picos de levotiroxina obtenidos con la *Preparación muestra* y la *Preparación estándar*.

LIDOCAÍNA



$C_{14}H_{22}N_2O$

PM: 234,3

137-58-6

Definición - Lidocaína es 2-(Dietilamino)-*N*-(2,6-dimetilfenil)acetamida. Debe contener no menos de 97,5 por ciento y no más de 102,5 por ciento de $C_{14}H_{22}N_2O$ y debe cumplir con las siguientes especificaciones.

Caracteres generales - Polvo cristalino blanco o levemente amarillo. Estable al aire. Muy soluble en alcohol y cloroformo; fácilmente soluble en éter; prácticamente insoluble en agua. Se disuelve en aceites.

Sustancia de referencia - Lidocaína SR-FA.

CONSERVACIÓN

En envases bien cerrados.

ENSAYOS

Identificación

A - Absorción infrarroja <460>. *En fase sólida*. Secar previamente al vacío sobre gel de sílice durante 24 horas.

B - Disolver 100 mg de Lidocaína en 1 ml de alcohol. Agregar a esta solución 10 gotas de cloruro cobaltoso (SR) y agitar durante aproximadamente 2 minutos: se debe desarrollar un color verde brillante y formar un precipitado fino.

Determinación del punto de fusión <260>

Entre 66 y 69 °C.

Determinación del residuo de ignición <270>

No más de 0,1 %.

Límite de cloruro y sulfato <560>

Cloruro - Disolver 1,0 g de Lidocaína en una mezcla de 3 ml de ácido nítrico 2 N y 12 ml de agua y agregar 1 ml de nitrato de plata (SR): la turbidez no debe ser mayor que la producida por 50 μ l de ácido clorhídrico 0,020 N (0,0035 %).

Sulfato - Disolver aproximadamente 200 mg de Lidocaína en una mezcla de 2 ml de ácido nítrico 2 N y 20 ml de agua y filtrar si fuera necesario. A la mitad del filtrado agregar 1 ml de cloruro de bario (SR): la turbidez no debe ser mayor que la

presente en la porción remanente del filtrado a la cual no se le agregó cloruro de bario (SR).

Límite de metales pesados <590>

Método I. Disolver 1,0 g de Lidocaína en una mezcla de 2 ml de ácido clorhídrico 3 N y 10 ml de agua, evaporar en un baño de vapor hasta sequedad y disolver el residuo en 25 ml de agua (0,002 %).

Límite de 2,6-Dimetilanilina

Disolver 250 mg de Lidocaína en metanol y diluir a 10 ml con el mismo solvente. A 2 ml de esta solución agregar 1 ml de una solución recientemente preparada de *p*-dimetilaminobenzaldehído al 1 % en metanol y 2 ml de ácido acético glacial y dejar en reposo durante 10 minutos. Una eventual coloración amarillenta en la solución no debe ser más intensa que la de una solución de referencia preparada al mismo tiempo y de la misma manera empleando 2 ml de una solución de 2,6-dimetilanilina en metanol de aproximadamente 2,5 μ g por ml (100 ppm).

VALORACIÓN

Sistema cromatográfico - Emplear un equipo para cromatografía de líquidos con un detector ultravioleta ajustado a 254 nm y una columna de 30 cm \times 3,9 mm con fase estacionaria constituida por octadecilsilano químicamente unido a partículas porosas de sílice de 3 a 10 μ m de diámetro. Se debe mantener la temperatura de la columna entre 20 y 25 °C \pm 0,1 °C. El caudal debe ser aproximadamente 1,5 ml por minuto.

Fase móvil - Mezclar 50 ml de ácido acético glacial y 930 ml de agua. Ajustar a pH 3,40 con hidróxido de sodio 1 N. Mezclar aproximadamente 4 volúmenes de esta solución con 1 volumen de acetonitrilo, de manera que el tiempo de retención de lidocaína sea entre 4 a 6 minutos. Filtrar y desgasificar. Hacer los ajustes necesarios (ver *Aptitud del sistema en 100. Cromatografía*).

Preparación estándar - Pesar exactamente alrededor de 85 mg de Lidocaína SR-FA, transferir a un matraz de 50 ml y disolver en 0,5 ml de ácido clorhídrico 1 N, calentando si fuera necesario para favorecer la disolución. Completar a volumen con *Fase móvil* y mezclar para obtener una solución de aproximadamente 1,7 mg de Lidocaína por ml.

Solución de resolución - Preparar una solución de *Metilparabeno* en *Fase móvil* de aproximadamente 220 μ g por ml. Mezclar 2 ml de esta solución y 20 ml de la *Preparación estándar*.

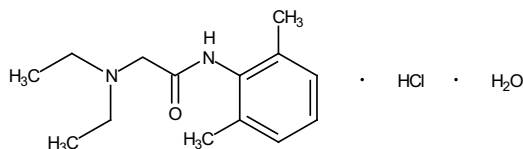
Preparación muestra - Pesar exactamente alrededor de 85 mg de Lidocaína, transferir a un matraz aforado de 50 ml y disolver en 0,5 ml de ácido clorhídrico 1 N, calentando si fuera necesario

para favorecer la disolución. Completar a volumen con *Fase móvil* y mezclar.

Aptitud del sistema (ver 100. *Cromatografía*) - Cromatografiar la *Solución de resolución* y registrar las respuestas de los picos según se indica en *Procedimiento*: la resolución *R* entre los picos de lidocaína y metilparabeno no debe ser menor de 3,0. Cromatografiar la *Preparación estándar* y registrar las respuestas de los picos según se indica en *Procedimiento*: la desviación estándar relativa para inyecciones repetidas no debe ser mayor de 1,5 %.

Procedimiento - Inyectar por separado en el cromatógrafo volúmenes iguales (aproximadamente 20 μ l) de la *Preparación muestra* y la *Preparación estándar*, registrar los cromatogramas y medir las respuestas de los picos principales. Calcular la cantidad de $C_{14}H_{22}N_2O$ en la porción de Lidocaína en ensayo.

LIDOCAÍNA, CLORHIDRATO DE



$\text{C}_{14}\text{H}_{22}\text{N}_2\text{O} \cdot \text{HCl} \cdot \text{H}_2\text{O}$ PM: 288,8 6108-05-0

Anhidro PM: 270,8 73-78-9

Definición - Clorhidrato de Lidocaína es Monoclorhidrato de 2-(diethylamino)-N-(2,6-dimethylfenil)acetamida, monohidrato. Debe contener no menos de 97,5 por ciento y no más de 102,5 por ciento de $\text{C}_{14}\text{H}_{22}\text{N}_2\text{O} \cdot \text{HCl}$, calculado sobre la sustancia anhidra y debe cumplir con las siguientes especificaciones.

Caracteres generales - Polvo cristalino blanco. Muy soluble en agua y alcohol; soluble en cloroformo; insoluble en éter.

Sustancia de referencia - Lidocaína SR-FA.

CONSERVACIÓN

En envases inactivos bien cerrados.

ENSAYOS

Identificación

A - Transferir aproximadamente 300 mg de Clorhidrato de Lidocaína a una ampolla de decantación, disolver en 5 a 10 ml de agua, agregar 4 ml de hidróxido de amonio 6 N y extraer con cuatro porciones de 15 ml de cloroformo. Combinar los extractos cloroformicos, evaporar con una corriente de aire caliente y secar el residuo al vacío sobre gel de sílice durante 24 horas: el precipitado cristalino obtenido debe responder a los ensayos de *Identificación* en *Lidocaína*.

B - Una solución debe responder a los ensayos para *Cloruro* <410>.

Determinación del punto de fusión <260>

Entre 74 y 79 °C. No secar la muestra antes de la determinación.

Determinación de agua <120>

Titulación volumétrica directa. Entre 5,0 y 7,0 %.

Determinación del residuo de ignición <270>

No más de 0,1 %.

Límite de sulfato

Disolver aproximadamente 200 mg de Clorhidrato de Lidocaína en 20 ml de agua, agregar 2 ml de ácido clorhídrico 3 N, mezclar y dividir en dos porciones. A una porción de la solución agregar 1 ml de cloruro de bario (SR); no se debe producir más turbidez que la presente en la porción remanente de la solución a la que no se agregó el cloruro de bario (SR).

Límite de 2,6-dimetilanilina

Solución muestra - Disolver 250 mg de Clorhidrato de Lidocaína en metanol y diluir a 10 ml con el mismo solvente.

Solución estándar - Disolver 50 mg de 2,6-dimetilanilina en metanol y diluir a 100 ml con el mismo solvente. Diluir 1 ml de esta solución a 100 ml con metanol.

Procedimiento - Emplear tres tubos de Nessler, transferir al primer tubo 2 ml de *Solución muestra*, al segundo tubo 1 ml de *Solución estándar* y 1 ml de metanol y al tercer tubo 2 ml de metanol (empleado para preparar el blanco). A cada uno de los tubos agregar 1 ml de una solución recientemente preparada de *p*-dimetilaminobenzaldehído al 1 % en metanol y 2 ml de ácido acético glacial y dejar reposar la solución a temperatura ambiente durante 10 minutos. La intensidad de la coloración amarilla en el tubo que contiene la *Solución muestra* debe estar comprendida entre la del tubo que contiene el blanco y la del tubo que contiene la *Solución estándar* (100 ppm).

Límite de metales pesados <590>

Método I. No más de 0,002 %.

Ensayo de endotoxinas bacterianas <330>

Cuando en el rótulo se indique que el Clorhidrato de Lidocaína es estéril, no debe contener más de 1,1 Unidades de Endotoxina por mg de Clorhidrato de Lidocaína.

Ensayos de esterilidad <370>

Cuando en el rótulo se indique que el Clorhidrato de Lidocaína es estéril debe cumplir con los requisitos.

VALORACIÓN

Sistema cromatográfico, Fase móvil y Preparación estándar - Proceder según se indica en *Valoración* en *Lidocaína*.

Preparación muestra - Pesar exactamente alrededor de 100 mg de Clorhidrato de Lidocaína, transferir a un matraz aforado de 50 ml, completar a volumen con *Fase móvil* y mezclar.

Solución de resolución - Preparar una solución de *Metilparabeno* en *Fase móvil* de aproximada-

mente 220 µg por ml. Mezclar 2 ml de esta solución y 20 ml de *Preparación estándar*.

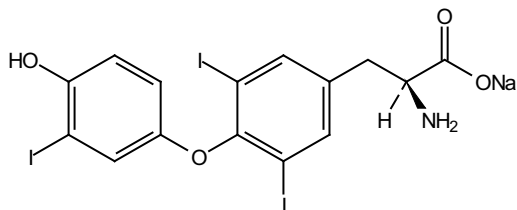
Aptitud del sistema (ver 100. *Cromatografía*) - Cromatografiar aproximadamente 20 µl de la *Solución de resolución* y registrar las respuestas de los picos según se indica en *Procedimiento*: la resolución *R* entre los picos de lidocaína y metilparabeno no debe ser menor de 3,0. Cromatografiar la *Preparación estándar* y registrar las respuestas de los picos según se indica en *Procedimiento*: la desviación estándar relativa para inyecciones repetidas no debe ser mayor de 1,5 %.

Procedimiento - Inyectar por separado en el cromatógrafo volúmenes iguales (aproximadamente 20 µl) de la *Preparación muestra* y la *Preparación estándar*. Registrar los cromatogramas y medir las respuestas de los picos principales. Calcular la cantidad en mg de $C_{14}H_{22}N_2O \cdot HCl$ en la porción de Clorhidrato de Lidocaína en ensayo.

ROTULADO

Cuando el Clorhidrato de Lidocaína esté destinado para la preparación de formas farmacéuticas inyectables, en el rótulo se debe indicar que es estéril.

LIOTIRONINA SÓDICA



$C_{15}H_{11}I_3NNaO_4$ PM: 673,0 55-06-1

Definición - Liotironina Sódica es la Sal sódica de *O*-(4-Hidroxi-3-iodofenil)-3,5-diiodo-*L*-tirosina. Debe contener no menos de 95,0 por ciento y no más de 101,0 por ciento de $C_{15}H_{11}I_3NNaO_4$, calculado sobre la sustancia seca y debe cumplir con las siguientes especificaciones.

Caracteres generales - Polvo cristalino de color castaño claro. Inodoro. Poco soluble en alcohol; muy poco soluble en agua; prácticamente insoluble en la mayoría de otros solventes orgánicos.

Sustancias de referencia - Liotironina SR-FA. Levotiroxina SR-FA.

CONSERVACIÓN

En envases de cierre perfecto.

ENSAYOS

Identificación

A - Absorción ultravioleta <470>

Solvente: ácido clorhídrico diluido (1 en 50) en alcohol al 80 %.

Concentración: 100 µg por ml.

Las absorptividades a 297 nm, calculadas sobre la sustancia seca como ácido, no deben diferir en más de 5,0 %.

B - Calentar aproximadamente 50 mg de Liotironina Sódica con unas gotas de ácido sulfúrico en un crisol de porcelana: se deben producir vapores de yodo de color violeta.

C - El residuo de ignición de Liotironina Sódica debe responder a los ensayos para *Sodio* <410>.

Determinación de la rotación óptica <170>

Rotación específica: Entre +18° y +22°.

Solución muestra: 20 mg por ml, en una mezcla de alcohol y ácido clorhídrico 1,2 N (4:1).

Pérdida por secado <680>

Secar a 105 °C durante 2 horas: no debe perder más de 4,0 % de su peso.

Límite de ioduro inorgánico

Solución de extracción, Solución estándar y Sistema de electrodos - Proceder según se indica en

Límite de ioduro inorgánico en Levotiroxina Sódica.

Solución muestra - Transferir 7,5 mg de Liotironina Sódica a un vaso de precipitados, agregar 100 ml de *Solución de extracción* y sonicar durante 5 minutos.

Procedimiento - Proceder según se indica en *Límite de ioduro inorgánico en Levotiroxina Sódica*: el límite es 0,08 %.

Límite de levotiroxina sódica

Sistema cromatográfico, Fase móvil, Preparación estándar, Preparación muestra y Aptitud del sistema - Proceder según se indica en *Valoración*.

Procedimiento - Proceder según se indica en *Valoración*: no debe contener más de 5,0 % de levotiroxina sódica.

Contenido de cloruro

Pesar exactamente alrededor de 100 mg de Liotironina Sódica previamente secados y transferir a una cápsula de platino. Someter a ignición sobre una llama de baja intensidad. Cuando se haya completado la ignición, enfriar la cápsula, agregar 2 gotas de agua y deshacer la masa carbonizada con una varilla. Agregar 10 ml de agua, 5 ml de hidróxido de amonio y mezclar. Transferir la mezcla a un erlenmeyer de 50 ml con tapa de vidrio y lavar con agua la cápsula de platino y la varilla, agregando los lavados al erlenmeyer hasta que el volumen de la solución sea aproximadamente de 25 ml. Agregar 10 ml de solución de nitrato de plata 1 en 20 y agitar. Filtrar a través de un papel de filtro recolectando los filtrados en un tubo de Nessler de 50 ml. Lavar el matraz y el papel de filtro con 10 ml de agua y agregar los lavados al tubo. Acidificar el filtrado y los lavados combinados con ácido nítrico empleando tornasol como indicador y diluir con agua a 50 ml. Preparar un control del siguiente modo: mezclar 5 ml de hidróxido de amonio, 20 ml de agua y 10 ml de solución de nitrato de plata 1 en 20, filtrar la mezcla a través de un papel de filtro a un tubo de Nessler de 50 ml, luego lavar el papel de filtro con 10 ml de agua en el tubo, acidificando su contenido frente al tornasol con ácido nítrico; diluir con agua a 50 ml y agregar solución de cloruro de sodio 1 en 1.000 en porciones de 0,1 ml hasta que la turbidez del control sea comparable a la de la solución en ensayo. No se deben requerir más de 2,0 ml de cloruro de sodio (1,2 %).

Contenido de sodio

Pesar exactamente alrededor de 100 mg de Liotironina Sódica previamente secados y transferir a una cápsula de platino. Agregar de 8 a 10 gotas de ácido sulfúrico y someter a ignición hasta peso

constante, evitando salpicaduras. Cada mg de residuo equivale a 0,324 mg de Na. Corregir el resultado por la cantidad de sodio equivalente al NaCl encontrado en el ensayo para *Contenido de cloruro*: no menos de 2,9 ni más de 4,0 %.

VALORACIÓN

Sistema cromatográfico - Emplear un equipo para cromatografía de líquidos con un detector ultravioleta ajustado a 225 nm y una columna de 25 cm × 4,6 mm con fase estacionaria constituida por grupos nitrilo químicamente unidos a partículas porosas de sílice de 3 a 10 µm de diámetro. El caudal debe ser aproximadamente 1,5 ml por minuto.

Fase móvil - Agua y acetonitrilo (60:40) que contenga 0,5 ml de ácido fosfórico por litro. Filtrar y desgasificar. Hacer los ajustes necesarios (ver *Aptitud del sistema en 100. Cromatografía*).

Preparación estándar - Disolver cantidades exactamente pesadas de Liotironina SR-FA y Levotiroxina SR-FA en *Fase móvil* y diluir cuantitativamente y en etapas con *Fase móvil* para obtener una solución de aproximadamente 10 µg de liotironina y 0,5 µg de levotiroxina por ml.

Preparación muestra - Pesar exactamente alrededor de 100 µg de Liotironina Sódica, transferir a un tubo de centrifuga, agregar 2 perlas de vidrio, 10,0 ml de *Fase móvil* y agitar durante 3 minutos. Centrifugar hasta obtener un líquido sobrenadante transparente, filtrar si fuera necesario.

Aptitud del sistema (ver *100. Cromatografía*) - Cromatografiar la *Preparación estándar* y registrar las respuestas de los picos según se indica en *Procedimiento*: la resolución *R* entre los picos de levotiroxina y liotironina no debe ser menor de 5,0; la desviación estándar relativa para inyecciones repetidas de liotironina no debe ser mayor de 2,0 %.

Procedimiento - Inyectar por separado en el cromatógrafo volúmenes iguales (aproximadamente 100 µl) de la *Preparación estándar* y la *Preparación muestra*, registrar los cromatogramas y medir las respuestas de los picos principales. Calcular la cantidad de C₁₅H₁₁I₃NNaO₄ en la porción de Liotironina Sódica en ensayo.

LITIO, CARBONATO DE

Li₂CO₃ PM: 73,9 554-13-2

Definición - Carbonato de Litio debe contener no menos de 99,0 por ciento de Li₂CO₃, calculado sobre la sustancia seca y debe cumplir con las siguientes especificaciones.

Caracteres generales - Polvo granular blanco, inodoro. Moderadamente soluble en agua; muy poco soluble en alcohol. Se disuelve con efervescencia en ácidos minerales diluidos.

CONSERVACIÓN

En envases bien cerrados.

ENSAYOS

Identificación

A - Debe producir efervescencia al agregar un ácido, liberando un gas incoloro que cuando se pasa a través de hidróxido de calcio (SR), causa inmediatamente la formación de un precipitado blanco.

B - Cuando se humedece con ácido clorhídrico, debe proporcionar un color carmesí intenso a una llama no luminosa.

Alcalinidad

Una solución saturada debe ser alcalina frente al tornasol.

Sustancias insolubles

Transferir 10 g de Carbonato de Litio a un vaso de precipitados de 250 ml, agregar 50 ml de agua y agregar lentamente 50 ml de ácido clorhídrico 6 N. Cubrir con un vidrio de reloj y calentar a ebullición durante 1 hora. Filtrar la solución al vacío, a través de un crisol previamente pesado y seco equipado con un disco filtrante de fibra de vidrio. Lavar el filtro con agua caliente hasta que el último lavado de negativa la reacción para cloruros con nitrato de plata (SR). Secar el crisol en una estufa a 110 °C durante 1 hora: el peso del residuo no debe ser mayor de 0,02 % del peso del Carbonato de Litio en ensayo.

Límite de cloruro y sulfato <560>

Cloruro - A 500 mg de Carbonato de Litio agregar 1,2 ml de ácido nítrico, diluir con agua a 50 ml y agregar 1 ml de nitrato de plata (SR). Preparar una solución estándar de igual volumen que contenga 1,2 ml de ácido nítrico, 0,50 ml de ácido clorhídrico 0,020 N y 1 ml de nitrato de plata (SR). La turbidez observada en la solución muestra no debe ser mayor que la desarrollada en la solución estándar (0,07 %).

Sulfato - Disolver 1,0 g de Carbonato de Litio en 10 ml de ácido clorhídrico 3 N, diluir con agua a

40 ml y agregar 1 ml de cloruro de bario (SR). Preparar una solución estándar de igual volumen que contenga 1,0 ml de ácido sulfúrico 0,020 N, 1 ml de ácido clorhídrico 3 N y 1 ml de cloruro de bario (SR). La turbidez observada en la solución muestra, luego de 3 minutos, no debe ser mayor que la producida en la solución estándar (0,1 %).

Hierro y aluminio

Disolver 500 mg de Carbonato de Litio en 10 ml de agua mediante el agregado de ácido clorhídrico gota a gota y agitar. Calentar a ebullición la solución y enfriar. A una porción de 5 ml de esta solución, agregar hidróxido de amonio 6 N hasta reacción alcalina: no se debe desarrollar turbidez o precipitado.

Calcio

Suspender 5,0 g de Carbonato de Litio en 50 ml de agua y agregar un ligero exceso de ácido clorhídrico 3 N. Calentar a ebullición la solución transparente para eliminar el dióxido de carbono, agregar 5 ml de oxalato de amonio (SR), alcalinizar con hidróxido de amonio 6 N y dejar reposar durante 4 horas. Filtrar a través de un crisol filtrante y lavar con agua caliente hasta que el último lavado no desarrolle turbidez con cloruro de calcio (SR). Colocar el crisol en un vaso de precipitados, cubrir con agua, agregar 3 ml de ácido sulfúrico, calentar a 70 °C y titular con permanganato de potasio 0,10 N hasta color rosa pálido que persiste durante 30 segundos. No debe consumirse más de 3,76 ml de permanganato de potasio 0,10 N (0,15 %).

Sodio

Solución estándar - Transferir 1,271 g de cloruro de sodio, previamente secado a 130 °C hasta peso constante, a un matraz aforado de 1 litro. Disolver en agua, completar a volumen con el mismo solvente y mezclar. Esta solución contiene 500 µg de Na por ml.

Solución madre de la muestra - Suspender 20,0 g de Carbonato de Litio en 100 ml de agua, agregar con cuidado 50 ml de ácido clorhídrico, transferir a un matraz aforado de 200 ml, completar a volumen con agua y mezclar.

Solución muestra - Transferir 5,0 ml de *Solución madre de la muestra* a un matraz aforado de 100 ml, completar a volumen con agua y mezclar.

Solución control - Transferir 5,0 ml de *Solución madre de la muestra* y 1,0 ml de *Solución estándar* a un matraz aforado de 100 ml, completar a volumen con agua y mezclar.

Procedimiento - Ajustar un fotómetro de llama para obtener máxima emisión aproximadamente a 589 nm, empleando la *Solución control*. Medir las intensidades de emisión de la *Solución muestra* a

580 y 589 nm. La diferencia entre las intensidades observadas a 580 y 589 nm para la *Solución muestra* no debe exceder la diferencia entre las intensidades observadas a 589 nm para la *Solución muestra* y la *Solución control*, respectivamente. El límite de sodio es 0,1 %.

Límite de metales pesados <590>

Disolver 1 g de Carbonato de Litio en 10 ml de ácido clorhídrico 3 N y diluir con agua a 25 ml: el límite es 0,002 %.

Pérdida por secado <680>

Secar a 200 °C durante 4 horas: no debe perder más de 1,0 % de su peso.

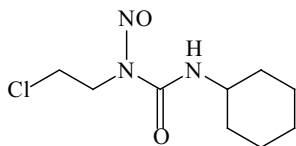
Impurezas orgánicas volátiles <520>

Método I.

VALORACIÓN

Pesar exactamente alrededor de 1 g de Carbonato de Litio, disolver en 50,0 ml de ácido sulfúrico 1 N (SV), agregar naranja de metilo (SR) y titular el exceso de ácido con hidróxido de sodio 1 N (SV). Realizar una determinación con un blanco y hacer las correcciones necesarias (ver *Titulaciones residuales* en 780. *Volumetría*). Cada ml de ácido sulfúrico 1 N equivale a 36,95 mg de Li_2CO_3 .

LOMUSTINA



$C_9H_{16}ClN_3O_2$ PM: 233,7 13010-47-4

Definición - Lomustina es *N*-(2-Cloroetil)-*N'*-ciclohexil-*N*-nitrosourea. Debe contener no menos de 98,5 por ciento y no más de 100,5 por ciento de $C_9H_{16}ClN_3O_2$, calculado sobre la sustancia seca y debe cumplir con las siguientes especificaciones.

Caracteres generales - Polvo cristalino amarillo. Fácilmente soluble en acetona y cloruro de metileno; soluble en alcohol; prácticamente insoluble en agua.

Sustancia de referencia - Lomustina SR-FA.

CONSERVACIÓN

En envases inactivos bien cerrados.

ENSAYOS

[NOTA: realizar todos los ensayos al resguardo de la luz y preparar todas las soluciones inmediatamente antes de su uso].

Identificación

A - Absorción infrarroja <460>. *En fase sólida*.

B - Absorción ultravioleta <470>. Disolver 50 mg de Lomustina en alcohol y diluir a 50 ml con el mismo solvente. Diluir 2,0 ml de esta solución a 100 ml con alcohol. Examinar entre 220 y 350 nm: esta solución debe presentar un máximo de absorción a 230 nm: el coeficiente de extinción específica $E(1\%, 1\text{ cm})$ a esta longitud de onda debe estar comprendido entre 250 y 270.

C - Examinar los cromatogramas obtenidos en *Sustancias relacionadas*. La mancha principal en el cromatograma obtenido a partir de la *Solución muestra B* se debe corresponder en valor de R_f , tamaño, color e intensidad con la obtenida con la *Solución estándar A*.

Determinación del punto de fusión <260>

Entre 89 y 91 °C.

Pérdida por secado <680>

Secar sobre pentóxido de fósforo a una presión que no exceda los 5 mm Hg, durante 24 horas: no debe perder más de 1,0 % de su peso.

Límite de cloruros

Solución muestra - Disolver 0,24 g de Lomustina en 4,0 ml de metanol y agregar 20 ml de agua. Dejar en reposo durante 20 minutos y filtrar. A 10,0 ml del filtrado obtenido agregar 5,0 ml de metanol y emplear esta última solución como *Solución muestra*.

Procedimiento - A los 15 ml de *Solución muestra* agregar 1,0 ml de ácido nítrico al 12,5 %. Transferir esta mezcla a un tubo de Nessler que contenga 1,0 ml de nitrato de plata (SR) y proteger de la luz. Proceder del mismo modo con un control preparado a partir de 5,0 ml de metanol y 10,0 ml de solución de cloruro (5 ppm) (SL) y examinar los tubos lateralmente sobre fondo negro. Luego de 5 minutos, si la *Solución muestra* presenta opalescencia, esta no debe ser más intensa que la del control (500 ppm).

Sustancias relacionadas

ENSAYO I

Fase estacionaria - Emplear una placa para cromatografía en capa delgada (ver 100. *Cromatografía*), recubierta con gel de sílice para cromatografía, de 0,25 mm de espesor.

Fase móvil - Tolueno y ácido acético glacial (80:20).

Solución muestra A - Disolver 250 mg de Lomustina en metanol y diluir a 10 ml con el mismo solvente.

Solución muestra B - Diluir 1,0 ml de *Solución muestra A* a 25 ml con metanol.

Solución estándar A - Disolver 10 mg de Lomustina SR-FA en metanol y diluir a 10 ml con el mismo solvente.

Solución estándar B - Diluir 1,0 ml de *Solución muestra B* a 10 ml con metanol.

Solución estándar C - Diluir 1,0 ml de *Solución muestra B* a 20 ml con metanol.

Solución estándar D - Disolver 10 mg de Lomustina SR-FA y 10 mg de dicitohexilurea en metanol y diluir a 10 ml con el mismo solvente.

Revelador - Almidón-ioduro de potasio (SR1).

Procedimiento - Aplicar por separado sobre la placa 5 μ l de las *Soluciones muestra A* y *B* y 5 μ l de las *Soluciones estándar A, B, C* y *D*. Dejar secar las aplicaciones y desarrollar los cromatogramas hasta que el frente del solvente haya recorrido aproximadamente tres cuartas partes de la longitud de la placa. Secar la placa a 110 °C durante 1 hora. En el fondo de una cámara, colocar una cápsula de evaporación conteniendo una mezcla de permanganato de potasio al 1,5 %, agua y ácido clorhídrico al 25 % p/v (2:1:1). Cerrar la cámara y dejar en reposo durante 15 minutos. Colocar la placa seca en la cámara y cerrar. Dejar la placa en contacto con

vapores de cloro durante 5 minutos, retirar la placa de la cámara y colocarla en una corriente de aire frío hasta eliminar el exceso de cloro. Comprobar que el área de recubrimiento por debajo de los puntos de aplicación no presente color azul frente al agregado de una gota de *Revelador*. Pulverizar sobre la placa con *Revelador*: a excepción de la mancha principal en el cromatograma obtenido a partir de la *Solución muestra A*, ninguna mancha debe ser más intensa que la obtenida con la *Solución estándar B* (0,4 %); y solo una de las manchas secundarias obtenidas a partir de la *Solución muestra A*, puede ser más intensa que la obtenida con la *Solución estándar C* (0,2 %). El ensayo solo es válido si el cromatograma obtenido a partir de la *Solución estándar D* presenta dos manchas completamente separadas.

ENSAYO II

Sistema cromatográfico - Emplear un equipo para cromatografía de líquidos con un detector ultravioleta ajustado a 230 nm y una columna de 25 cm × 4,0 mm con fase estacionaria constituida por octadecilsilano químicamente unido a partículas porosas de sílice de 5 a 10 µm de diámetro. El caudal debe ser aproximadamente 2 ml por minuto.

Fase móvil - Metanol y agua (50:50). Filtrar y desgasificar. Hacer los ajustes necesarios (ver *Aptitud del sistema* en 100. *Cromatografía*).

Solución muestra - Disolver 250 mg de Lomustina en metanol y diluir a 10 ml con el mismo solvente.

Solución estándar - Diluir 1,0 ml de *Solución muestra* a 100 ml con metanol.

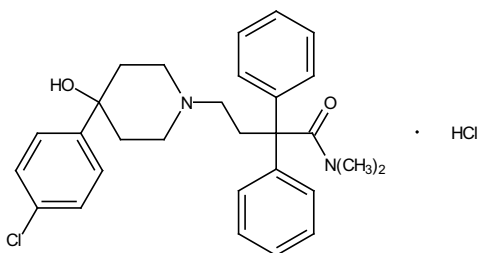
Procedimiento - Inyectar por separado en el cromatógrafo volúmenes iguales (aproximadamente de 20 µl) de la *Solución estándar* y la *Solución muestra*, registrar los cromatogramas y medir las respuestas de todos los picos: a excepción del pico principal en el cromatograma obtenido a partir de la *Solución muestra*, la suma de las respuestas de todos los picos no debe ser mayor a la respuesta del pico principal obtenido con la *Solución estándar* (1 %). Ignorar cualquier pico debido al solvente y cualquier pico con una respuesta menor a 0,05 veces la respuesta del pico principal obtenido con la *Solución estándar*.

VALORACIÓN

Pesar exactamente alrededor de 200 mg de Lomustina, disolver en 3 ml de alcohol y agregar 20 ml de hidróxido de potasio al 20 % p/v. Calentar a ebullición, en un condensador a reflujo, durante 2 horas. Agregar 75 ml de agua y 4 ml de ácido nítrico, enfriar y titular con nitrato de plata 0,1 N (SV), determinando el punto final potenciométricamente. Realizar una determinación con

un blanco y hacer las correcciones necesarias (ver 780. *Volumetría*). Cada ml de nitrato de plata 0,1 N equivale a 23,37 mg de $C_9H_{16}ClN_3O_2$.

LOPERAMIDA, CLORHIDRATO DE



$C_{29}H_{33}ClN_2O_2 \cdot HCl$ PM: 513,5 34552-83-5

Definición - Clorhidrato de Loperamida es Clorhidrato de 4-(*p*-Clorofenil)-4-hidroxi-*N,N*-dimetil- α,α -difeníl-1-piperidinbutiramida.

Debe contener no menos de 98,0 por ciento y no más de 102,0 por ciento de $C_{29}H_{33}ClN_2O_2 \cdot HCl$, calculado sobre la sustancia seca y debe cumplir con las siguientes especificaciones.

Caracteres generales - Polvo blanco o débilmente amarillento. Funde aproximadamente a 225 °C, con descomposición. Fácilmente soluble en alcohol isopropílico, cloroformo y metanol; poco soluble en agua y en ácidos diluidos.

Sustancia de referencia - Clorhidrato de Loperamida SR-FA.

CONSERVACIÓN

En envases bien cerrados.

ENSAYOS

Identificación

A - Absorción infrarroja <460>. *En fase sólida.*

B - Absorción ultravioleta <470>.

Pesar exactamente alrededor de 40 mg de Clorhidrato de Loperamida, transferir a un matraz aforado de 100 ml, disolver en aproximadamente 50 ml de alcohol isopropílico, agregar 10 ml de ácido clorhídrico 0,1 N, completar a volumen con alcohol isopropílico y mezclar: el espectro de absorción ultravioleta de esta solución, determinado entre 250 y 300 nm, debe presentar máximos y mínimos a las mismas longitudes de onda que el de una solución similar de Clorhidrato de Loperamida SR-FA.

Pérdida por secado <680>

Secar al vacío a 80 °C durante 4 horas: no debe perder más de 0,5 % de su peso.

Determinación del residuo de ignición <270>

No más de 0,2 %.

Límite de metales pesados <590>

Método II. No más de 0,002 %.

Pureza cromatográfica

Fase estacionaria - Emplear una placa para cromatografía en capa delgada (ver 100. *Cromatografía*) recubierta con gel de sílice para cromatografía con indicador de fluorescencia, de 0,25 mm de espesor.

Fase móvil - Cloroformo, metanol y ácido fórmico (85:10:5).

Solución estándar - Preparar una solución de Clorhidrato de Loperamida SR-FA en cloroformo de aproximadamente 10 mg por ml.

Solución muestra - Preparar una solución de Clorhidrato de Loperamida en cloroformo de aproximadamente 10 mg por ml.

Procedimiento - Aplicar sobre la placa 10 μ l de la *Solución muestra* y 10 μ l de la *Solución estándar*. Dejar secar las aplicaciones y desarrollar los cromatogramas hasta que el frente del solvente haya recorrido aproximadamente tres cuartas partes de la longitud de la placa. Retirar la placa de la cámara, marcar el frente del solvente y dejar secar al aire. Exponer a vapores de yodo y examinar la placa: la mancha principal en el cromatograma obtenido a partir de la *Solución muestra* debe ser similar en valor de R_f , color e intensidad a la obtenida con la *Solución estándar* y no se deben observar manchas secundarias.

Contenido de cloruro

Pesar exactamente alrededor de 13 mg de Clorhidrato de Loperamida y proceder según se indica en 60. *Combustión en erlenmeyer con oxígeno*, empleando una mezcla de 10 ml de hidróxido de sodio 0,02 N y 2 gotas de peróxido de hidrógeno al 30 % como líquido de absorción. Cuando se completa la combustión y se absorbieron los gases de la combustión, enjuagar el tapón, el sujetador de la muestra y las paredes internas del matraz con 50 ml de alcohol isopropílico. Agregar 4 ml de ácido nítrico 0,1 N y titular con nitrato mercúrico 0,01 N (SV), empleando difenilcarbazona (SR) como indicador. Cada ml de nitrato mercúrico 0,01 N equivale a 0,3545 mg de cloro: debe contener entre 13,52 y 14,20 %.

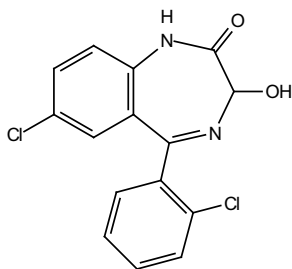
VALORACIÓN

Acido acético neutralizado - Disolver 10 mg de *p*-naftolbenceína en 100 ml de ácido acético glacial y agregar ácido perclórico 0,1 N (SV) hasta color verde, sin considerar la cantidad de solución consumida.

Procedimiento - Pesar exactamente alrededor de 375 mg de Clorhidrato de Loperamida y disolver en 25 ml de *Acido acético neutralizado*. Agregar

10 ml de una solución de acetato mercúrico, preparada disolviendo 1 g de acetato mercúrico en 33 ml de *Acido acético neutralizado*. Titular con ácido perclórico 0,1 N (SV) hasta restablecer el color verde original del *Acido acético neutralizado*. Realizar una determinación con un blanco y hacer las correcciones necesarias (ver 780. *Volumetría*). Cada ml de ácido perclórico 0,1 N equivale a 51,35 mg de $C_{29}H_{33}ClN_2O_2 \cdot HCl$.

LORAZEPAM



C₁₅H₁₀Cl₂N₂O₂

PM: 321,2

846-49-1

Definición - Lorazepam es (\pm) 7-Cloro-5-(2-clorofenil)-1,3-dihidro-3-hidroxi-2H-1,4-benzodiazepin-2-ona. Debe contener no menos de 98,0 por ciento y no más de 102,0 por ciento de C₁₅H₁₀Cl₂N₂O₂, calculado sobre la sustancia seca y debe cumplir con las siguientes especificaciones.

Caracteres generales - Polvo blanco o casi blanco. Prácticamente inodoro. Moderadamente soluble en alcohol; poco soluble en cloroformo; insoluble en agua.

Sustancias de referencia - Lorazepam SR-FA. Impureza A de Lorazepam SR-FA: (7-cloro-5-(*o*-clorofenil)-1,3-dihidro-3-acetoxi-2H-1,4-benzodiazepin-2-ona). Impureza B de Lorazepam SR-FA: 2-amino-2',5-diclorobenzofenona.

CONSERVACIÓN

En envases inactivos de cierre perfecto.

ENSAYOS

Identificación

A - Absorción infrarroja <460>. *En fase sólida.*

B - Examinar los cromatogramas obtenidos en el *Ensayo A* en *Sustancias relacionadas*. El valor de R_f de la mancha principal en el cromatograma obtenido a partir de la *Solución muestra* se debe corresponder con el obtenido con la *Solución de identificación*.

Sustancias relacionadas

ENSAYO A

Fase estacionaria - Emplear una placa para cromatografía en capa delgada (ver 100. *Cromatografía*) recubierta con gel de sílice para cromatografía con indicador de fluorescencia, de 0,25 mm de espesor, lavada previamente con una mezcla de cloroformo, acetato de etilo y metanol (2:1:1) y secada al aire.

Fase móvil - Cloroformo, dioxano y ácido acético glacial (91:5:4).

Solución muestra - Disolver una cantidad exactamente pesada de Lorazepam en cloroformo para obtener una solución de aproximadamente 2 mg por ml.

Solución de identificación - Disolver una cantidad exactamente pesada de Lorazepam SR-FA en cloroformo para obtener una solución de aproximadamente 2 mg por ml.

Solución estándar - Disolver una cantidad exactamente pesada de Impureza A de Lorazepam SR-FA en cloroformo para obtener una solución de aproximadamente 20 μ g por ml.

Solución estándar A - Diluir cuantitativamente una cantidad de *Solución estándar* con cloroformo para obtener una solución de aproximadamente 10 μ g por ml.

Solución estándar B - Diluir cuantitativamente una cantidad de *Solución estándar* con cloroformo para obtener una solución de aproximadamente 4 μ g por ml.

Procedimiento - Dentro de los 30 minutos siguientes a la preparación de las soluciones, aplicar por separado sobre la placa 50 μ l de la *Solución muestra*, 50 μ l de la *Solución de identificación*, 50 μ l de la *Solución estándar*, 50 μ l de la *Solución estándar A* y 50 μ l de la *Solución estándar B*. Dejar secar las aplicaciones y desarrollar los cromatogramas hasta que el frente del solvente haya recorrido aproximadamente tres cuartas partes de la longitud de la placa. Retirar la placa de la cámara, marcar el frente del solvente y dejar secar al aire durante aproximadamente 30 minutos. Examinar la placa bajo luz ultravioleta a 254 nm. Comparar las intensidades de cualquier mancha secundaria observada en el cromatograma de la *Solución muestra* con las manchas principales obtenidas en los cromatogramas de la *Solución estándar* y las *Soluciones estándar A* y *B*: la suma de las intensidades de todas las manchas secundarias en el cromatograma obtenido a partir de la *Solución muestra* no debe ser mayor de 1,0 %.

ENSAYO B

Fase estacionaria y *Fase móvil* - Proceder según se indica en *Ensayo A*.

Solución muestra - Pesar exactamente alrededor de 50,0 mg de Lorazepam, transferir a un erlenmeyer de 10 ml, agregar 2,5 ml de acetona y agitar. Dejar sedimentar cualquier partícula que no se haya disuelto y emplear la solución sobrenadante.

Solución estándar - Disolver una cantidad exactamente pesada de Impureza B de Lorazepam SR-FA en acetona para obtener una solución de aproximadamente 10 μ g por ml.

Revelador 1 - Solución de ácido sulfúrico 2 N.

Revelador 2 - Solución de nitrito de sodio 1 en 1.000.

Revelador 3 - Solución de sulfamato de amonio 1 en 200.

Revelador 4 - Solución de diclorhidrato de N-(1-naftil)etilendiamina 1 en 1.000.

Procedimiento - Aplicar por separado sobre la placa 50 µl de la *Solución muestra* y 10 µl de la *Solución estándar*. Dejar secar las aplicaciones y desarrollar los cromatogramas hasta que el frente del solvente haya recorrido aproximadamente tres cuartas partes de la longitud de la placa. Retirar la placa de la cámara, marcar el frente del solvente y dejar evaporar el solvente. Pulverizar sobre la placa con *Revelador 1*, secar a 105 °C durante 15 minutos y pulverizar sucesivamente con *Revelador 2, 3 y 4*, secando la placa con una corriente de aire luego de cada pulverización. Examinar la placa bajo luz visible: la mancha obtenida a partir de la *Solución muestra* no debe ser mayor en tamaño o intensidad a la mancha principal obtenida con la *Solución estándar* (0,01 % de Impureza B de Lorazepam).

Límite de metales pesados <590>

Método II. No más de 0,002 %.

Pérdida por secado <680>

Secar al vacío a 105 °C durante 3 horas: no debe perder más de 0,5 % de su peso.

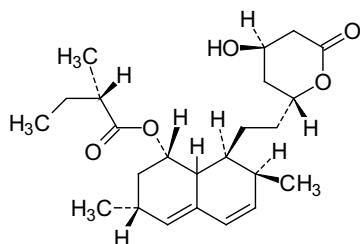
Determinación del residuo de ignición <270>

No más de 0,3 %.

VALORACIÓN

Pesar exactamente alrededor de 400 mg de Lorazepam y disolver en 50 ml de *N,N*-dimetilformamida. Titular con hidróxido de tetrabutilamonio 0,1 N (SV) y, tomando precauciones para evitar la absorción de dióxido de carbono atmosférico, determinar el punto final potenciométricamente, empleando un electrodo de vidrio y un electrodo de calomel que contenga una solución saturada de cloruro de potasio en metanol. Realizar una determinación con un blanco y hacer las correcciones necesarias (ver 780. *Volumetría*). Cada ml de hidróxido de tetrabutilamonio 0,1 N equivale a 32,12 mg de $C_{15}H_{10}Cl_2N_2O_2$.

LOVASTATINA



$C_{24}H_{36}O_5$ PM: 404,5 75330-75-5

Definición - Lovastatina es (S)-2-Metilbutanoato de (4R,6R)-6-[2-[(1S,2S,6R,8S,8aR)-1,2,6,7,8,8a-hexahidro-8-hidroxi-2,6-dimetil-1-naftil]etil]tetrahidro-4-hidroxi-2H-piran-2-ona-8-ilo. Debe contener no menos de 97,0 por ciento y no más de 102,0 por ciento de $C_{24}H_{36}O_5$, calculado sobre la sustancia seca y debe cumplir con las siguientes especificaciones.

Caracteres generales - Polvo cristalino blanco a casi blanco. Fácilmente soluble en cloroformo; soluble en acetona, acetonitrilo y metanol; moderadamente soluble en alcohol; prácticamente insoluble en hexano; insoluble en agua.

Sustancia de referencia - Lovastatina SR-FA.

CONSERVACIÓN

En envases impermeables, bajo nitrógeno, en un sitio frío.

ENSAYOS

Identificación

A - Absorción infrarroja <460>. *En fase sólida.*

B - Absorción ultravioleta <470>

Solvente: acetonitrilo

Concentración: 10 µg por ml

Determinación de la rotación óptica <170>

Rotación específica: Entre +325° y +340°.

Solución muestra: 5 mg por ml, en acetonitrilo.

Pérdida por secado <680>

Secar al vacío, a una presión no mayor de 5 mm Hg a 60 °C, durante 3 horas: no debe perder más de 0,5 % de su peso.

Determinación del residuo de ignición <270>

No más de 0,2 %.

Límite de metales pesados <590>

Método II. No más de 0,002 %.

Sustancias relacionadas

Sistema cromatográfico, Fase móvil, Solución de aptitud del sistema y Aptitud del sistema - Proceder según se indica en *Valoración*.

Solución estándar - Proceder según se indica para *Preparación estándar B* en *Valoración*.

Solución muestra - Pesar exactamente alrededor de 20 mg de Lovastatina, transferir a un matraz aforado de 50 ml, disolver, completar a volumen con acetonitrilo y mezclar.

Procedimiento - Inyectar por separado en el cromatógrafo volúmenes iguales (aproximadamente 10 µl) de la *Solución estándar* y la *Solución muestra*, registrar los cromatogramas y medir las respuestas de todos los picos. En el cromatograma obtenido a partir de la *Solución muestra*, la respuesta de ningún pico individual debe ser mayor a 0,6 veces la respuesta del pico correspondiente a lovastatina obtenido con la *Solución estándar B* (0,3 %); la suma de las respuestas de todos los picos no debe ser mayor a 2 veces la respuesta del pico correspondiente a lovastatina obtenido con la *Solución estándar B* (1 %). Ignorar cualquier pico con una respuesta menor a 0,1 veces la respuesta del pico correspondiente a lovastatina obtenido con la *Solución estándar B* (0,05 %).

VALORACIÓN

Sistema cromatográfico - Emplear un equipo para cromatografía de líquidos con un detector ultravioleta ajustado a 238 nm y una columna de 25 cm × 4,6 mm con fase estacionaria constituida por octilsilano químicamente unido a partículas porosas de sílice de 5 µm de diámetro. El caudal debe ser aproximadamente 1,5 ml por minuto.

Solución A - Acetonitrilo.

Solución B - Solución de ácido fosfórico 0,1 % v/v.

Fase móvil - Emplear mezclas variables de *Solución A* y *Solución B*, según se indica a continuación. Hacer los ajustes necesarios (ver *Aptitud del sistema* en 100. *Cromatografía*).

Tiempo (minutos)	Solución A (%)	Solución B (%)	Etapas
0-5	60	40	Gradiente lineal
5-7	60→65	40→35	isocrático
7-13	65→90	35→10	isocrático
13-15	90	10	Gradiente Lineal
15-17	90→60	10→40	isocrático
17-20	60	40	Gradiente lineal

Preparación muestra- Pesar exactamente alrededor de 20 mg de Lovastatina, transferir a un matraz aforado de 50 ml, disolver, completar a volumen con acetonitrilo y mezclar. Transferir 10 ml de esta solución a un matraz aforado de 20 ml, completar a volumen con acetonitrilo y mezclar.

Preparación estándar A - Disolver una cantidad exactamente pesada de Lovastatina SR-FA en acetonitrilo y diluir con el mismo solvente para obtener una solución de aproximadamente 0,2 mg por ml.

Preparación estándar B- Transferir 0,5 ml de *Solución muestra* a un matraz aforado de 100 ml, completar a volumen con acetonitrilo y mezclar.

Solución de aptitud del sistema - Pesar exactamente alrededor de 1 mg de *Simvastatina*, transferir a un matraz aforado de 50 ml conteniendo 5 ml de *Preparación estándar B*, y completar a volumen con acetonitrilo.

Aptitud del sistema (ver 100. *Cromatografía*) - Cromatografiar la *Solución de aptitud del sistema* y registrar las respuestas de los picos según se indica en *Procedimiento*: la resolución *R* entre los picos de lovastatina y simvastatina no debe ser menor de 5,0. Cromatografiar la *Solución estándar B* y registrar las respuestas de los picos según se indica en *Procedimiento*: el tiempo de retención para el pico de lovastatina debe ser aproximadamente 7 minutos; los tiempos de retención relativos al pico de lovastatina son aproximadamente los indicados en la siguiente tabla:

<i>Nombre</i>	<i>Tiempo de retención relativo</i>
ácido (3 <i>R</i> ,5 <i>R</i>)-7-[(1 <i>S</i> ,2 <i>S</i> ,6 <i>R</i> ,8 <i>S</i> ,8 <i>aR</i>)-2,6-dimetil-8-[[2 <i>S</i>)-2-metilbutanoil]oxi]-1,2,6,7,8,8 <i>a</i> -hexahidronaftalen-1-il]-3,5-dihidroxiheptanoico (hidroxíácido de lovastatina)	0,6
(1 <i>S</i> ,7 <i>S</i> ,8 <i>S</i> ,8 <i>aR</i>)-8-[2-[(2 <i>R</i> ,4 <i>R</i>)-4-hidroxi-6-oxotetrahydro-2 <i>H</i> -piran-2-il]etil]-7-metil-1,2,3,7,8,8 <i>a</i> -hexahidronaftalen-1-il (2 <i>S</i>)-2-metilbutanoato (mevastatina)	0,8
Simvastatina	1,1
(1 <i>S</i> ,3 <i>R</i> ,7 <i>S</i> ,8 <i>S</i> ,8 <i>aR</i>)-3,7-dimetil-8-[2-[(2 <i>R</i>)-6-oxo-3,6-dihidro-2 <i>H</i> -piran-2-il]etil]-1,2,3,7,8,8 <i>a</i> -hexahidronaftalen-1-il (2 <i>S</i>)-2-metilbutanoato (dehidrolovastatina)	1,2

(2*R*,4*R*)-2-[2-[(1*S*,2*S*,6*R*,8*S*,8*aR*)-2,6-dimetil-8-[[2*S*)-2-metilbutanoil]oxi]-1,2,6,7,8,8*a*-hexahidronaftalen-1-il]etil]-6-oxotetrahydro-2*H*-piran-4-il(3*R*,5*R*)-7-[(1*S*,2*S*,6*R*,8*S*,8*aR*)-2,6-dimetil-8-[[2*S*)-2-metilbutanoil]oxi]-1,2,6,7,8,8*a*-hexahidronaftalen-1-il]-3,5-dihidroxiheptanoato (dimero de lovastatina) 2,3

Procedimiento - Inyectar por separado en el cromatógrafo volúmenes iguales (aproximadamente 10 µl) de la *Preparación estándar A* y la *Preparación muestra*, registrar los cromatogramas y medir las respuestas de los picos principales. Calcular la cantidad de C₂₄H₃₆O₅ en la porción de Lovastatina en ensayo.

MAGNESIO, CARBONATO DE

Definición - Carbonato de Magnesio es carbonato básico de magnesio hidratado o carbonato normal de magnesio hidratado (1:1). Debe contener el equivalente a no menos de 40,0 por ciento y no más de 43,5 por ciento de Óxido de Magnesio (MgO) y debe cumplir con las siguientes especificaciones.

Caracteres generales - Polvo blanco o masas friables blancas. Liviano, voluminoso, inodoro y estable al aire. Soluble en ácidos diluidos, con efervescencia; prácticamente insoluble en agua, dando a la misma una ligera reacción alcalina; insoluble en alcohol.

CONSERVACIÓN

En envases bien cerrados.

ENSAYOS

Identificación

Disolver una porción de Carbonato de Magnesio en ácido clorhídrico 3 N. Debe producirse efervescencia y la solución resultante debe responder a los ensayos para *Magnesio* <410>.

Sales solubles

Transferir 2,0 g de Carbonato de Magnesio a un matraz aforado de 100 ml, disolver y completar a volumen con una mezcla de alcohol *n*-propílico y agua (1:1). Calentar a ebullición con agitación constante, enfriar a temperatura ambiente, completar a volumen con agua y filtrar. Evaporar 50 ml del filtrado hasta sequedad en un baño de vapor y secar a 105 °C durante 1 hora: el peso del residuo no debe ser mayor a 10 mg (1,0 %).

Sustancias insolubles en ácido

Transferir 5,0 g de Carbonato de Magnesio con 75 ml de agua a un erlenmeyer, agregar ácido clorhídrico en porciones pequeñas, agitando, hasta completar la disolución y calentar a ebullición durante 5 minutos. Si queda un residuo insoluble, filtrar, lavar con agua hasta que el último lavado esté libre de cloruro y someter a ignición: el peso del residuo no debe ser mayor a 2,5 mg (0,05 %).

Límite de arsénico <540>

Método I. Disolver 750 mg de Carbonato de Magnesio en 25 ml de ácido clorhídrico 3 N y emplear esta solución como *Solución muestra*. No más de 4 ppm.

Límite de calcio

Ácido clorhídrico diluido - Diluir 25 ml de ácido clorhídrico con agua a 250 ml.

Solución de cloruro de lantano - Transferir 5,86 g de óxido de lantano a un matraz de 1 litro, agregar 40 ml de agua y luego 25 ml de ácido clorhídrico, gradualmente y con agitación. Agitar hasta que se disuelva, completar a volumen con agua y mezclar.

Solución blanco - Transferir 4 ml de *Solución de lantano* y 10 ml de *Ácido clorhídrico diluido* a un matraz aforado de 200 ml, completar a volumen con agua y mezclar.

Soluciones estándar - Transferir 279,7 mg de carbonato de calcio, previamente secado a 300 °C durante 3 horas y enfriados en un desecador durante 2 horas, a un matraz aforado de 100 ml, disolver en una porción de ácido clorhídrico, completar a volumen con agua y mezclar. Transferir 5,0 ml de esta solución a un matraz aforado de 1 litro que contenga 20 ml de *Solución de cloruro de lantano* y 40 ml de *Ácido clorhídrico diluido*, completar a volumen con agua y mezclar. Esta solución contiene 5,6 µg de Ca por ml.

Solución muestra - Transferir 250 mg de Carbonato de Magnesio a un vaso de precipitados, agregar 30 ml de *Ácido clorhídrico diluido* y agitar hasta que se disuelva, calentando si fuera necesario. Transferir esta solución a un matraz aforado de 200 ml que contenga 4 ml de *Solución de cloruro de lantano*, completar a volumen con agua y mezclar.

Procedimiento - Determinar las absorbancias de la *Solución estándar* y la *Solución muestra* en la línea de emisión del calcio a 422,7 nm, con un espectrofotómetro de absorción atómica (ver 440. *Espectrofotometría de absorción y emisión atómica*) equipado con una lámpara de calcio de cátodo hueco y una llama de aire-acetileno, emplear la *Solución blanco* para llevar a cero la lectura del instrumento. La absorbancia obtenida a partir de la *Solución muestra* no debe ser mayor que la obtenida con la *Solución estándar* (0,45 %).

Límite de metales pesados <590>

Método I. Disolver 0,67 g de Carbonato de Magnesio en 10 ml de ácido clorhídrico 3 N en un crisol apropiado y evaporar hasta sequedad en un baño de vapor. Someter a ignición a 550 ± 25 °C durante 2 horas. Disolver el residuo en una mezcla de 15 ml de agua y 5 ml de ácido clorhídrico y evaporar hasta sequedad. Hacia el final de la evaporación, agitar con frecuencia para desintegrar el residuo y obtener un polvo seco. Disolver el polvo obtenido en 20 ml de agua y evaporar hasta sequedad de la misma manera. Disolver nuevamente el residuo en 20 ml de agua, filtrar si fuera necesario, y agregar al filtrado 2 ml de ácido acético 1 N y

agua para obtener 25 ml: no debe contener más de 0,003 %.

Límite de hierro <580>

No debe contener más de 0,02 %.

Solución muestra - Calentar a ebullición 50 mg de Carbonato de Magnesio con 5 ml de ácido nítrico 2 N durante 1 minuto. Enfriar, diluir con agua a 45 ml, agregar 2 ml de ácido clorhídrico y mezclar.

Control microbiológico de productos no obligatoriamente estériles <90>

Debe cumplir con el ensayo para ausencia de *Escherichia coli*.

VALORACIÓN

Pesar exactamente alrededor de 1,00 g de Carbonato de Magnesio, disolver en 30,0 ml de ácido sulfúrico 1 N (SV), agregar naranja de metilo (SR) y titular el exceso de ácido con hidróxido de sodio 1 N (SV). Del volumen de ácido sulfúrico 1 N consumido, deducir el volumen de ácido sulfúrico 1 N correspondiente al contenido de calcio en la porción de Carbonato de Magnesio en ensayo. La diferencia es el volumen de ácido sulfúrico 1 N equivalente al Óxido de Magnesio presente. Cada ml de ácido sulfúrico 1 N (SV) equivale a 20,2 mg de MgO y a 20,0 mg de Ca.

MAGNESIO, CLORURO DE

MgCl₂ · 6H₂O PM: 203,3 7791-18-6
Anhidro PM: 95,2 7786-30-31

Definición - Cloruro de Magnesio es Cloruro de magnesio hexahidrato. Debe contener no menos de 98,0 por ciento y no más de 101,0 por ciento de MgCl₂ · 6H₂O y debe cumplir con las siguientes especificaciones.

Caracteres generales - Cristales o escamas incoloras e inodoras; delicuescente. Pierden agua cuando se calientan a 100 °C y pierden ácido clorhídrico cuando se calientan a 110 °C. Muy soluble en agua; fácilmente soluble en alcohol.

CONSERVACIÓN

En envases de cierre perfecto.

ENSAYOS

Identificación

Una solución de Cloruro de Magnesio 1 en 20 debe responder a los ensayos para *Magnesio* <410> y *Cloruro* <410>.

Determinación del pH <250>

Entre 4,5 y 7,0, determinado sobre una solución 1 en 20, en agua libre de dióxido de carbono.

Materia insoluble

Pesar exactamente alrededor de 20 g de Cloruro de Magnesio, disolver en 200 ml de agua, calentar a ebullición y digerir en un vaso de precipitados tapado en un baño de vapor durante 1 hora. Filtrar a través de un crisol filtrante, previamente pesado, lavar completamente y secar a 115 °C: el peso del residuo no debe ser mayor de 1 mg (0,005 %).

Límite de cloruro y sulfato <560>

Sulfato - Una porción de 10 g de Cloruro de Magnesio no debe contener más sulfato que el correspondiente a 0,50 ml de ácido sulfúrico 0,020 N (0,005 %).

Bario

Disolver 1 g de Cloruro de Magnesio en 10 ml de agua y agregar 1 ml de ácido sulfúrico 2 N: no se debe producir turbidez dentro de las 2 horas.

Límite de calcio

Ácido clorhídrico diluido, Solución de lantano, Soluciones estándar y Solución blanco - Proceder según se indica en *Límite de calcio en Carbonato de magnesio*.

Solución muestra - Pesar exactamente alrededor de 10,0 g de Cloruro de Magnesio, transferir a un matraz aforado de 200 ml, agregar agua para disol-

ver, agregar 4 ml de *Solución de lantano*, completar a volumen con agua y mezclar.

Procedimiento - Proceder según se indica en *Límite de calcio en Carbonato de magnesio*. Calcular el porcentaje de calcio en el Cloruro de Magnesio en ensayo por la fórmula siguiente:

$$0,002C$$

en la cual *C* es la concentración en µg por ml de calcio en la *Solución muestra*: no debe contener más de 0,01 %.

Potasio

Disolver 5 g de Cloruro de Magnesio en 5 ml de agua y agregar 0,2 ml de bitartrato de sodio (SR): no se debe producir turbidez dentro de los 5 minutos.

Determinación de aluminio <140>

Cuando en el rótulo se indica que Cloruro de Magnesio está destinado para ser empleado en hemodiálisis, proceder según se indica empleando 2,0 g de Cloruro de Magnesio para preparar la *Solución muestra*. El límite es 0,001 %.

Límite de metales pesados <590>

Disolver 2 g de Cloruro de Magnesio en agua para obtener 25 ml. El límite es 0,001 %.

Impurezas orgánicas volátiles <520>

Método I.

VALORACIÓN

Pesar exactamente alrededor de 450 mg de Cloruro de Magnesio, disolver en 25 ml de agua, agregar 5 ml de solución reguladora de amoniaco-cloruro de amonio (SR) y 0,1 ml de negro de erio-cromo (SR) y titular con edetato disódico 0,05 M (SV) hasta punto final color azul. Cada ml de edetato disódico 0,05 M equivale a 10,17 mg de MgCl₂ · 6H₂O.

ROTULADO

Indicar en el rótulo cuando Cloruro de Magnesio esté destinado para ser empleado en hemodiálisis.

MAGNESIO, ESTEARATO DE

557-04-0

Definición - Estearato de Magnesio es la sal de magnesio del ácido octadecanoico, es una mezcla de sales magnésicas de ácidos orgánicos sólidos y consiste principalmente en proporciones variables de estearato de magnesio y palmitato de magnesio. Los ácidos grasos se obtienen a partir de fuentes comestibles. Estearato de Magnesio debe contener el equivalente a no menos de 4,0 por ciento y no más de 5,0 por ciento de Mg, calculado sobre la sustancia seca y debe cumplir con las siguientes especificaciones.

Caracteres generales - Polvo blanco muy fino, liviano, untuoso al tacto. Insoluble en agua, alcohol y éter.

Sustancias de Referencia - Ácido Palmítico SR-FA. Ácido Esteárico SR-FA.

CONSERVACIÓN

En envases de cierre perfecto.

ENSAYOS

Identificación

A - Mezclar 5 g de Estearato de Magnesio con 50 ml de éter libre de peróxidos, 20 ml de ácido nítrico diluido y 20 ml de agua en un balón. Conectar el balón a un refrigerante y calentar a reflujo hasta disolver completamente. Dejar enfriar y transferir el contenido del balón a una ampolla de decantación. Agitar, dejar separar las fases y transferir la fase acuosa a otra ampolla de decantación. Extraer la fase etérea con dos porciones de 4 ml de agua y agregar estos extractos acuosos al extracto acuoso principal. Lavar los extractos acuosos con 15 ml de éter libre de peróxidos, transferir los extractos acuosos a un matraz aforado de 50 ml, diluir con agua a volumen y mezclar. [NOTA: conservar esta solución para *Límite de cloruro y sulfato*]. Esta solución debe responder a los ensayos para *Magnesio* <410>.

B - Examinar los cromatogramas obtenidos en *Contenido relativo de ácido esteárico y ácido palmítico*. Los tiempos de retención de los picos de ácido esteárico y ácido palmítico en el cromatograma obtenido a partir de la *Solución muestra* se deben corresponder con los de la *Solución de aptitud del sistema*.

Acidez o alcalinidad

Transferir 1,0 g de Estearato de Magnesio a un vaso de precipitado de 100 ml, agregar 20 ml de agua libre de dióxido de carbono, calentar a ebullición en un baño de vapor durante 1 minuto con agitación continua, enfriar y filtrar. Agregar 0,05 ml de azul de bromotimol (SR) a 10 ml del filtrado: no debe consu-

mir más de 0,05 ml de ácido clorhídrico 0,1 N o hidróxido de sodio 0,1 N para virar el color del indicador.

Límite de plomo <600>

Transferir 0,50 g de Estearato de Magnesio a un crisol de sílice y someter a ignición a una temperatura comprendida entre 475 y 500 °C durante 15 a 20 minutos. Enfriar, agregar 3 gotas de ácido nítrico, evaporar sobre una llama pequeña hasta sequedad y someter a ignición entre 475 a 500 °C durante 30 minutos. Disolver el residuo obtenido en 1 ml de una mezcla de volúmenes iguales de ácido nítrico y agua, transferir la solución a una ampolla de decantación, lavar el crisol con varias porciones de agua, y recolectar los líquidos de lavado en la ampolla de decantación. Agregar 3 ml de *Solución de citrato de amonio* y 0,5 ml de *Solución de clorhidrato de hidroxilamina* y alcalinizar con hidróxido de amonio frente al rojo de fenol (SR). Agregar 10 ml de *Solución de cianuro de potasio*. Extraer de inmediato la solución con porciones sucesivas de 5 ml de *Solución de ditizona para extracciones*. Juntar los extractos en otra ampolla de decantación y continuar las extracciones hasta que en la porción agregada de la solución de ditizona no se observe cambio de coloración. Agitar los extractos combinados con 20 ml de ácido nítrico 0,2 N durante 30 segundos y descartar la fase clorofórmica. Agregar a la solución ácida, 4,0 ml de la *Solución de amoniaco-cianuro* y 2 gotas de una *Solución de clorhidrato de hidroxilamina*. Agregar 10 ml de *Solución de ditizona estándar* y agitar la mezcla durante 30 segundos. Filtrar la fase clorofórmica a través de un papel de filtro lavado con ácido, y colocar en un tubo de Nessler. Comparar el color obtenido con el de una solución estándar preparada del siguiente modo: a 20 ml de ácido nítrico 0,2 N, agregar 5 µg de plomo, 4 ml de *Solución de amoniaco-cianuro* y 2 gotas de *Solución de clorhidrato de hidroxilamina*; agitar con 10 ml de *Solución de ditizona estándar* durante 30 segundos. Filtrar a través de un papel de filtro lavado con ácido en un tubo de Nessler. El color obtenido a partir de la solución muestra no debe ser más intenso que el del control (10 ppm).

Límite de cloruro y sulfato <560>

Cloruro - Una porción de 10,0 ml de la solución obtenida en el ensayo de *Identificación A* no debe contener más cloruro que el correspondiente a 1,4 ml de ácido clorhídrico 0,020 N (1.000 ppm).

Sulfato - Una porción de 3,0 ml de la solución obtenida en el ensayo de *Identificación A*, no debe contener más sulfato que el correspondiente a 1,5 ml de ácido sulfúrico 0,020 N (5.000 ppm).

Contenido relativo de ácido esteárico y ácido palmítico

Sistema cromatográfico - Emplear un cromatógrafo de gases equipado con un detector de ionización a la llama, mantenido a aproximadamente 260 °C, un sistema de inyección no dividido y una columna capilar de sílice fundida con fase estacionaria constituida por un compuesto de polietilenglicol de alto peso molecular químicamente unida con un ligando di-epóxido (de p.m.p. aproximadamente 15.000) de 5 µm. Mantener la temperatura del inyector a 220 °C. Mantener la columna a una temperatura de 70 °C durante 2 minutos después de la inyección y aumentarla a razón de 5 °C por minuto hasta 240 °C, y mantenerla durante 5 minutos. Emplear helio como gas transportador con una velocidad lineal de aproximadamente 50 cm por segundo.

Solución de aptitud del sistema - Transferir aproximadamente 50 mg de Ácido Esteárico SR-FA y 50 mg de Ácido Palmítico SR-FA a un erlenmeyer conectado a un refrigerante. Agregar 5 ml de una solución preparada disolviendo 14 g de trifluoruro de boro en metanol y diluyendo a 100 ml, mezclar y calentar a reflujo hasta disolver durante aproximadamente 10 minutos. Agregar 4 ml de *n*-heptano para cromatografía a través del refrigerante, calentar a reflujo durante 10 minutos y enfriar. Agregar 20 ml de solución saturada de cloruro de sodio, agitar y dejar separar las fases. Filtrar la fase de *n*-heptano a través de una capa de 0,1 g de sulfato de sodio anhidro previamente lavado con *n*-heptano para cromatografía, transferir 1,0 ml del filtrado a un matraz aforado de 10 ml, completar a volumen con *n*-heptano para cromatografía y mezclar.

Solución muestra - Pesar exactamente alrededor de 100 mg de Estearato de Magnesio, transferir a un erlenmeyer conectado a un refrigerante y proceder según se indica en *Solución de aptitud del sistema*, comenzando donde dice "...Agregar 5,0 ml de una solución preparada disolviendo...".

Aptitud del sistema (ver 100. *Cromatografía*) - Cromatografiar la *Solución de aptitud del sistema* y registrar las respuestas de los picos según se indica en *Procedimiento*: los tiempos de retención relativos deben ser aproximadamente 0,86 para palmitato de metilo y 1,0 para estearato de metilo. La resolución *R* entre los picos de palmitato de metilo y estearato de metilo no debe ser menor de 5,0. La desviación estándar relativa para inyecciones repetidas de las respuestas de los picos de palmitato y de los picos de estearato no debe ser mayor de 6,0 %. La desviación estándar relativa para inyecciones repetidas del cociente de las respuestas de los picos de palmitato y de los picos de estearato no debe ser mayor de 1,0 %.

Procedimiento - Inyectar en el cromatógrafo aproximadamente 1 µl de la *Solución muestra* registrar el cromatograma y medir las respuestas de los picos de todos los ésteres de los ácidos grasos en el cromatograma obtenido. Calcular la cantidad de ácido esteárico en la porción de ácidos grasos de Estearato de Magnesio en relación a la suma de las respuestas de todos los picos de los ésteres de ácidos grasos. Calcular la cantidad de ácido palmítico en la porción de Estearato de Magnesio en ensayo. La respuesta del pico de estearato no debe ser menor de 40 % y la suma de las respuestas de los picos de estearato y de palmitato no debe ser menor de 90 % de la respuesta total de todos los picos de ésteres de ácidos grasos en el cromatograma obtenido con la *Solución muestra*.

Impurezas orgánicas volátiles <520>

Método II.

Pérdida por secado <680>

Secar a 105 °C hasta peso constante: no debe perder más de 6,0 % de su peso.

Control microbiológico de productos no obligatoriamente estériles <90>

El recuento de aerobios viables totales no debe ser mayor 10³ por gramo, el recuento de hongos y levaduras no debe ser mayor de 50 por gramo y debe cumplir con los requisitos del *Ensayo para Salmonella spp.* y *Escherichia coli*.

VALORACIÓN

Solución reguladora de cloruro de amonio de pH 10 - Disolver 5,4 g de cloruro de amonio en agua, agregar 20 ml de hidróxido de amonio y diluir con agua a 100 ml.

Procedimiento - Pesar exactamente alrededor de 500 mg de Estearato de Magnesio, transferir a un erlenmeyer de 250 ml, agregar 50 ml de una mezcla de alcohol butílico y alcohol absoluto (1:1), 5 ml de hidróxido de amonio, 3 ml de *Solución reguladora de cloruro de amonio de pH 10*; 30,0 ml de edetato disódico 0,1 M (SV), 1 ó 2 gotas de negro de eriocromo (SR) y mezclar. Calentar entre 45 y 50 °C hasta que la solución sea transparente. Enfriar y titular el exceso de edetato disódico con sulfato de cinc 0,1 M (SV) hasta que el color azul de la solución se torne violeta.

Realizar una determinación con un blanco y hacer las correcciones necesarias (ver 780. *Volumetría*). Cada ml de edetato disódico 0,1 M equivale a 2,43 mg de Mg.

MAGNESIO, HIDRÓXIDO DE

Mg(OH)₂ PM: 58,3 1309-42-8

Definición - Hidróxido de Magnesio secado a 105 °C durante 2 horas, debe contener no menos de 95,0 por ciento y no más de 100,5 por ciento de Mg(OH)₂ y debe cumplir con las siguientes especificaciones.

Caracteres generales - Polvo blanco. Soluble en ácidos diluidos; prácticamente insoluble en agua y alcohol.

CONSERVACIÓN

En envases de cierre perfecto.

ENSAYOS

Identificación

Una solución de Hidróxido de Magnesio 1 en 20 en ácido clorhídrico 3 N debe responder a los ensayos para *Magnesio* <410>.

Sales solubles

Pesar exactamente alrededor de 2,0 g de Hidróxido de Magnesio, calentar a ebullición con 100 ml de agua durante 5 minutos en un vaso de precipitados cubierto, filtrar en caliente, enfriar y diluir el filtrado a 100 ml con agua. Titular 50 ml del filtrado diluido con ácido sulfúrico 0,10 N, emplear rojo de metilo (SR) como indicador: no deben consumirse más de 2,0 ml de ácido sulfúrico 0,10 N. Evaporar hasta sequedad 25 ml del filtrado diluido y secar a 105 °C durante 3 horas: no debe contener más de 10 mg de residuo.

Carbonato

Pesar exactamente alrededor de 100 mg de Hidróxido de Magnesio, agregar 5 ml y calentar a ebullición, enfriar y agregar 5 ml de ácido acético 6 N: se debe observar una ligera efervescencia.

Límite de calcio

Ácido clorhídrico diluido, Solución de lantano, Soluciones estándar y Solución blanco - Proceder según se indica en el ensayo *Límite de calcio* en *Carbonato de magnesio*.

Solución muestra - Pesar exactamente alrededor de 250 mg de Hidróxido de Magnesio previamente secados, transferir a un vaso de precipitados, agregar 30 ml de *Ácido clorhídrico diluido* y agitar hasta disolver, calentar si fuera necesario. Transferir la solución obtenida a un matraz aforado de 200 ml que contenga 4 ml de *Solución de lantano*, completar a volumen con agua y mezclar.

Procedimiento - Proceder según se indica en el ensayo *Límite de Calcio* en *Carbonato de magnesio*: el límite es 1,5 %.

Límite de metales pesados <590>

Método I. Pesar exactamente alrededor de 1,0 g de Hidróxido de Magnesio, disolver en 15 ml de ácido clorhídrico 3 N y evaporar la solución hasta sequedad en un baño de vapor. Hacia el final de la evaporación, agitar el residuo con frecuencia, desintegrándolo hasta obtener un polvo seco, disolver el residuo en 20 ml de agua y filtrar. Al filtrado que debe ser neutro frente al papel de tornasol, agregar 2 ml de ácido acético 1 N y diluir a 25 ml con agua. El límite es 20 µg por g.

Límite de plomo <600>

Preparación muestra - Pesar exactamente alrededor de 1 g de Hidróxido de Magnesio y disolver en 20 ml de ácido clorhídrico 3 N.

Solución estándar de plomo - Emplear 10 ml de *Solución estándar de plomo* (10 ppm).

El límite es 0,001 %.

Pérdida por calcinación <670>

Someter a ignición a 800 °C, aumentando el calor gradualmente, hasta llegar a peso constante: debe perder entre 30,0 y 33,0 % de su peso.

Pérdida por secado <680>

Secar a 105 °C durante 2 horas: no debe perder más de 2,0 % de su peso.

Control microbiológico de productos no obligatoriamente estériles <90>

Cumple con los requisitos del ensayo para ausencia de *Escherichia coli*.

VALORACIÓN

Pesar exactamente alrededor de 75 mg de Hidróxido de Magnesio previamente secado y transferir a un erlenmeyer. Agregar 2,0 ml de ácido clorhídrico 3 N y agitar por rotación hasta disolución. Agregar 100 ml de agua, ajustar a pH 7 con hidróxido de sodio 1 N (emplear papel indicador de pH, ver *Papeles y papeles indicadores* en *Reactivos y soluciones*), agregar 5 ml de solución reguladora de amoníaco - cloruro de amonio (SR) y 0,15 ml de negro de eriocromo (SR) y titular con edetato disódico 0,05 M (SV) hasta punto final color azul. Realizar una determinación con un blanco y hacer las correcciones necesarias (ver 780. *Volumetría*). Cada ml de edetato disódico 0,05 M equivale a 2,916 mg de Mg(OH)₂.

MAGNESIO, SULFATO DE

MgSO₄ · xH₂O

Monohidrato	PM: 138,4	
Heptahidrato	PM: 246,5	10034-99-8
Anhidro	PM: 120,4	7487-88-9

Definición - Sulfato de Magnesio, transformado en anhidro mediante ignición, debe contener no menos de 99,0 por ciento y no más de 100,5 por ciento de MgSO₄ y debe cumplir con las siguientes especificaciones.

Caracteres generales - Cristales incoloros pequeños, generalmente en forma de aguja. Es eflorescente al aire tibio y seco. Muy soluble en agua a ebullición; fácilmente soluble en agua y glicerina; moderadamente soluble en alcohol.

CONSERVACIÓN

En envases bien cerrados.

ENSAYOS

Identificación

Una solución de Sulfato de Magnesio 1 en 20 debe responder a los ensayos para *Magnesio* <410> y para *Sulfato* <410>.

Determinación del pH <250>

Entre 5,0 y 9,2, determinado sobre una solución 1 en 20.

Límite de cloruro y sulfato <560>

Cloruro - Una porción de 1,0 g de Sulfato de Magnesio no debe contener más cloruro que el correspondiente a 0,20 ml de ácido clorhídrico 0,020 N (0,014 %).

Límite de Hierro

Para el sulfato de magnesio destinado a la preparación de formas farmacéuticas no parenterales.

Disolver 0,50 g de Sulfato de Magnesio en 40 ml de agua y proceder según se indica en 580. *Límite de Hierro*. El límite es 20 µg por g.

Para el sulfato de magnesio destinado a la preparación de formas farmacéuticas parenterales.

[NOTA :enjuagar el material de vidrio empleado en este ensayo con ácido clorhídrico en agua 1 en 1.000.]

Solución de acetato de amonio - Transferir 250 g de acetato de amonio a un matraz aforado de 500 ml, disolver, completar a volumen con agua y mezclar.

Solución de ácido ascórbico - Transferir 1,34 g de ácido ascórbico a un matraz aforado de 100 ml, disolver, completar a volumen con agua y mezclar.

[NOTA: preparar esta solución en el día de su empleo.]

Reactivo colorimétrico - Transferir 380 mg de sal disódica del ácido 3-(2-piridil)-5,6-di(2-furil)-1,2,4-triazina-5',5''-disulfónico a un matraz aforado de 100 ml, disolver en *Solución de acetato de amonio*, agitando mecánicamente si fuera necesario, completar a volumen con *Solución de acetato de amonio* y mezclar. Emplear esta solución en el día de su preparación.

Solución madre del estándar - Transferir 5,0 ml de *Solución estándar de hierro* (ver 580. *Límite de hierro*) a un matraz aforado de 50 ml, completar a volumen con ácido clorhídrico en agua 1 en 1.000 y mezclar. Esta solución contiene 1,0 µg de hierro por ml.

Soluciones estándar - A tres matraces aforados de 50 ml, transferir 2,0; 5,0 y 10,0 ml de la *Solución madre del estándar* y diluir a 35 ml con ácido clorhídrico en agua 1 en 1.000. Estas soluciones contienen 2,0; 5,0 y 10,0 µg de hierro, respectivamente.

Solución muestra - Pesarse exactamente alrededor de 10,0 g de Sulfato de Magnesio, transferir a un matraz aforado de 50 ml, diluir a 35 ml con *Ácido clorhídrico diluido* y sonicar, si fuera necesario, hasta disolver completamente.

Blanco - Transferir 35 ml de *Ácido clorhídrico diluido* a un matraz aforado de 50 ml.

Procedimiento - A cada uno de los matraces que contiene las *Soluciones estándar*, la *Solución muestra* y el *Blanco*, agregar 5 ml de *Solución de ácido ascórbico* y 5 ml de *Reactivo colorimétrico*. Completar a volumen cada solución con ácido clorhídrico en agua 1 en 1.000, mezclar y dejar reposar durante 10 minutos. Determinar las absorbancias de las *Soluciones estándar* y la *Solución muestra*, a la longitud de onda de máxima absorción, aproximadamente 594 nm, con un espectrofotómetro, contra el *Blanco*. Graficar la absorbancia de las *Soluciones estándar* en función de su contenido de hierro en µg por matraz y calcular la ecuación de la recta que mejor ajuste. A partir de la ecuación obtenida, determinar el contenido de hierro *C* en µg por matraz de la *Solución muestra*. Calcular el contenido en ppm de hierro en la porción de Sulfato de Magnesio en ensayo multiplicando el contenido de hierro *C* por 0,1. El límite es 0,5 µg por g.

Límite de metales pesados <590>

Disolver 2 g de Sulfato de Magnesio en 25 ml de agua: el límite es 0,001 %.

Límite de selenio <610>

Disolver 200 mg de Sulfato de Magnesio en 50 ml de ácido nítrico 0,25 N para obtener la *Solución muestra*. El límite es 0,003 %.

Pérdida por calcinación <670>

Pesar exactamente alrededor de 1 g de Sulfato de Magnesio en un crisol, calentar a 105 °C durante 2 horas, luego someter a ignición a 450 ± 25 °C hasta peso constante: el monohidrato debe perder entre 13,0 y 16,0 %; la forma anhidra entre 22,0 y 28,0 % y la heptahidratada entre 40,0 % y 52,0 %.

Perdida por secado <680>

Secar a 105 °C durante 2 horas: la forma anhidra no debe perder más de 2 % de su peso.

Impurezas orgánicas volátiles <520>

Método I.

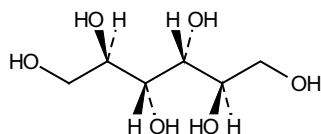
VALORACIÓN

Pesar exactamente alrededor de 250 mg del Sulfato de Magnesio obtenidos según se indica en *Pérdida por calcinación*, disolver en 100 ml de agua y la mínima cantidad de ácido clorhídrico 3 N requerida para obtener una solución límpida. Ajustar el pH de la solución a 7 con hidróxido de sodio 1 N, empleando papel indicador de pH (ver *Papeles y Papeles indicadores* en *Reactivos y Soluciones*), agregar 5 ml de solución reguladora de amoníaco-cloruro de amonio (SR) y 0,15 ml de negro de eriocromo (SR). Titular con edetato disódico 0,05 M (SV) hasta punto final color azul, realizar una determinación con un blanco y hacer las correcciones necesarias (ver 780. *Volumetría*). Cada ml de edetato disódico 0,05 M equivale a 6,018 mg de MgSO₄.

ROTULADO

Indicar en el rótulo si se trata de la forma anhidra, monohidrato o heptahidrato. Indicar en el rótulo si es Sulfato de Magnesio destinado a la preparación de formas farmacéuticas parenterales o no parenterales.

MANITOL



$C_6H_{14}O_6$

PM: 182,2

69-65-8

Definición - Manitol es D-Manitol. Debe contener no menos de 98,0 por ciento de $C_6H_{14}O_6$ calculado sobre la sustancia seca y debe cumplir con las siguientes especificaciones.

Caracteres generales - Gránulos o polvo cristalino blanco o casi blanco. Fácilmente soluble en agua; muy poco soluble en alcohol.

Presenta polimorfismo.

Sustancia de referencia - Manitol SR-FA.

CONSERVACIÓN

En envases bien cerrados.

ENSAYOS

Identificación

A - Absorción infrarroja <460>. *En fase sólida*. [NOTA: si los espectros obtenidos presentan diferencias, disolver por separado la sustancia en ensayo y la *Sustancia de referencia* en agua, evaporar hasta sequedad y registrar nuevamente los espectros sobre los residuos].

B - Aplicar la siguiente técnica cromatográfica.

Fase estacionaria - Emplear una placa para cromatografía en capa delgada (ver 100. *Cromatografía*) recubierta con gel de sílice para cromatografía, de 0,25 mm de espesor.

Fase móvil - Propanol, acetato de etilo y agua (70:20:10).

Solución estándar A - Disolver 25 mg de Manitol SR-FA en agua y diluir a 10 ml con el mismo solvente.

Solución estándar B - Disolver 25 mg de Manitol SR-FA y 25 mg de *Sorbitol* en agua y diluir a 10 ml con el mismo solvente.

Solución muestra - Disolver 25 mg de Manitol en agua y diluir a 10 ml con el mismo solvente.

Revelador 1 - Disolver 1 g de ácido *p*-aminobenzoico en una mezcla de 18 ml de ácido acético glacial, 20 ml de agua y 1 ml de ácido fosfórico. Inmediatamente antes de su empleo, mezclar 2 volúmenes de esta solución con 3 volúmenes de acetona.

Revelador 2 - Preparar una solución de 2 mg de periodato de sodio por ml.

Procedimiento - Aplicar por separado sobre la placa 2 μ l de la *Solución muestra* y 2 μ l de la *Solución estándar A* y *B*. Dejar secar las aplicaciones y desarrollar los cromatogramas hasta que el frente del solvente haya recorrido aproximadamente tres cuartas partes de la longitud de la placa. Dejar secar la placa al aire, pulverizar sobre la placa con *Revelador 1* y dejar secar en una corriente de aire frío hasta eliminar la acetona. Calentar la placa a 100 °C durante 15 minutos, dejar enfriar y pulverizar sobre la placa con *Revelador 2*. Secar la placa en una corriente de aire frío y calentar a 100 °C durante 15 minutos: en el cromatograma obtenido a partir de la *Solución muestra*, la mancha principal debe ser similar en color, tamaño y valor de R_f a la obtenida con la *Solución estándar A*. El ensayo sólo es válido si el cromatograma obtenido a partir de la *Solución estándar B* presenta dos manchas completamente separadas.

C - A 5 gotas de una solución saturada de 200 mg de Manitol por ml, agregar 1 ml de cloruro férrico (SR) y 5 gotas de una solución de hidróxido de sodio al 20 %: debe formarse un precipitado amarillo. Agitar la solución vigorosamente: debe formarse una solución clara. No debe formarse precipitado por la posterior adición de solución de hidróxido de sodio al 20 %.

Aspecto de la solución

Disolver 2,0 g de Manitol en 10 ml de agua caliente: la solución debe ser clara e incolora.

Determinación del punto de fusión <260>

Entre 165 y 170 °C.

Determinación de la rotación óptica <170>

Rotación específica: Entre +137° y +145°, calculada sobre la sustancia anhidra.

Solución muestra: Transferir 1,0 g de Manitol previamente secado a un matraz aforado de 100 ml y disolver con 80 ml de una solución de molibdato de amonio 1 en 20. Completar a volumen con una solución de ácido sulfúrico 1 en 35 y agitar.

Conductividad <70>

Disolver 20,0 g de Manitol en agua libre de dióxido de carbono y diluir a 100 ml con el mismo solvente. Determinar la conductividad de la solución agitando suavemente con un agitador magnético: no debe ser mayor de 20 μ S.cm⁻¹.

Azúcares reductores

A 5,0 ml de citrato cúprico alcalino (SR), agregar 1 ml de solución de 200 mg de Manitol por ml y calentar a ebullición en un baño de agua durante 5 minutos: no debe formarse más que un ligero precipitado.

Niquel

Disolver 0,5 g de Manitol en 5 ml de agua, agregar 3 gotas de solución de dimetilglioxina al 1 % en alcohol y 3 gotas de amoníaco (SR). Dejar reposar durante 5 minutos: no debe formarse coloración roja.

Pérdida por secado <680>

Secar a 105 °C durante 4 horas: no debe perder más de 0,3 % de su peso.

Ensayo de endotoxinas bacterianas <330>

Cuando en el rótulo se indica que Manitol esté destinado a la preparación de formas farmacéuticas parenterales debe contener menos de 2,5 Unidades de Endotoxinas por gramo.

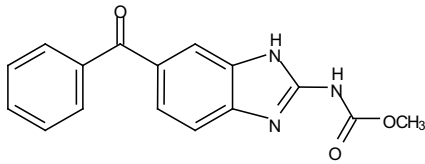
VALORACIÓN

Pesar exactamente alrededor de 200 mg de Manitol, previamente secado y transferir a un matraz aforado de 100 ml. Disolver y completar a volumen con agua. Transferir 10 ml de esta solución a un recipiente apropiado y agregar 50 ml de una solución preparada disolviendo 2,8 g de periodato de potasio en 200 ml de agua. Agregar gota a gota 20 ml de ácido sulfúrico concentrado para disolver y completar a 1 litro con agua. Calentar durante 15 minutos en un baño de agua, enfriar y agregar 2,5 g de ioduro de potasio. Tapar y agitar. Dejar en reposo protegiendo de la luz durante 5 minutos. Titular el iodo liberado con tiosulfato de sodio 0,1 N (SV) agregando 1 ml de almidón (SR) como indicador. Realizar una determinación con un blanco y hacer las correcciones necesarias (ver 780. volumetría). Cada ml de tiosulfato de sodio 0,1 N equivale a 1,8217 mg de $C_6H_{14}O_6$.

ROTULADO

Indicar en el rótulo cuando Manitol esté destinado a la preparación de formas farmacéuticas parenterales.

MEBENDAZOL



$C_{16}H_{13}N_3O_3$

PM: 295,3

31431-39-7

Definición - Mebendazol es el Éster metílico del ácido (5-benzoil-1H-benzimidazol-2-il)-carbámico. Debe contener no menos de 98,0 por ciento y no más de 101,0 por ciento de $C_{16}H_{13}N_3O_3$, calculado sobre la sustancia seca y debe cumplir con las siguientes especificaciones.

Caracteres generales - Polvo blanco o débilmente amarillo. Funde aproximadamente a 290 °C. Fácilmente soluble en ácido fórmico; prácticamente insoluble en agua, en soluciones diluidas de ácidos minerales, alcohol, éter, cloruro de metileno y cloroformo.

Presenta polimorfismo.

Sustancia de referencia - Mebendazol SR-FA.

CONSERVACIÓN

En envases inactivos bien cerrados.

ENSAYOS

Identificación

A - Absorción infrarroja <460>. *En fase sólida*. [NOTA: si los espectros obtenidos presentan diferencias, disolver por separado la muestra y la *Sustancia de referencia* en alcohol absoluto, evaporar hasta sequedad y repetir el ensayo sobre los residuos].

B - Disolver 30,0 mg de Mebendazol en 2 ml de ácido fórmico anhidro y diluir a 100 ml con alcohol isopropílico. Transferir 2,5 ml de esta solución a un matraz aforado de 100 ml y completar a volumen con alcohol isopropílico. Examinar entre 230 y 320 nm (ver 470. *Espectrofotometría ultravioleta y visible*), empleando una solución de ácido fórmico anhidro al 0,05 % v/v en alcohol isopropílico como blanco: esta solución debe presentar dos máximos a 247 y 312 nm cuyos coeficientes de extinción específica $E(1\%, 1\text{ cm})$ deben estar comprendidos entre 940 y 1.040 y entre 485 y 535, respectivamente.

Pureza cromatográfica

Fase estacionaria - Emplear una placa para cromatografía en capa delgada (ver 100. *Cromatografía*) recubierta con gel de sílice para cromatografía con indicador de fluorescencia, de 0,25 mm de espesor.

Fase móvil - Cloroformo, metanol y ácido fórmico al 96 % (90:5:5).

Diluyente - Cloroformo y ácido fórmico al 96 % (9:1).

Solución estándar - Pesar exactamente alrededor de 50 mg de Mebendazol SR-FA, transferir a un matraz aforado de 10 ml y disolver en 1,0 ml de ácido fórmico al 96 %. Completar a volumen con cloroformo y mezclar para obtener una solución con una concentración de aproximadamente 5 mg por ml.

Solución estándar diluida - Transferir 1,0 ml de la *Solución estándar* a un matraz aforado de 200 ml, completar a volumen con *Diluyente* y mezclar.

Solución muestra - Pesar exactamente alrededor de 50 mg de Mebendazol, transferir a un matraz aforado de 10 ml y disolver en 1,0 ml de ácido fórmico al 96 %. Completar a volumen con cloroformo y mezclar.

Procedimiento - Aplicar por separado sobre la placa 10 µl de la *Solución muestra*, 10 µl de la *Solución estándar* y 10 µl de la *Solución estándar diluida*.

Dejar secar las aplicaciones y desarrollar los cromatogramas hasta que el frente del solvente haya recorrido aproximadamente tres cuartas partes de la longitud de la placa. Retirar la placa de la cámara, marcar el frente del solvente y dejar que el solvente se evapore.

Examinar la placa bajo luz ultravioleta a 254 nm: el valor de R_f de la mancha principal en el cromatograma obtenido a partir de la *Solución muestra* debe ser similar al obtenido con la *Solución estándar* y, a excepción de la mancha principal en el cromatograma obtenido a partir de la *Solución muestra*, ninguna mancha debe ser mayor en tamaño e intensidad a la obtenida con la *Solución estándar diluida* (0,5 %).

Límite de metales pesados <590>

Método II. No más de 0,002 %.

Determinación del residuo de ignición <270>

No más de 0,1 %.

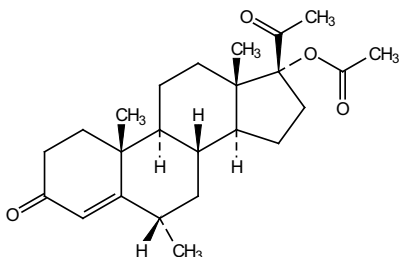
Pérdida por secado <680>

Secar a 105 °C durante 4 horas: no debe perder más de 0,5 % de su peso.

VALORACIÓN

Pesar exactamente alrededor de 250 mg de Mebendazol, disolver en 3 ml de ácido fórmico anhidro y agregar 40 ml de ácido acético glacial. Titular con ácido perclórico 0,1 N (SV), determinando el punto final potenciométricamente. Realizar una determinación con un blanco y hacer las correcciones necesarias (ver 780. *Volumetría*). Cada ml de ácido perclórico 0,1 N equivale a 29,53 mg de $C_{16}H_{13}N_3O_3$.

MEDROXIPROGESTERONA, ACETATO DE



$C_{24}H_{34}O_4$

PM: 386,5

71-58-9

Definición - Acetato de Medroxiprogesterona es 17 α -Acetoxi-6 α -metilpregn-4-eno-3,20-diona. Debe contener no menos de 97,0 por ciento y no más de 103,0 por ciento de $C_{24}H_{34}O_4$, calculado sobre la sustancia seca y debe cumplir con las siguientes especificaciones.

Caracteres generales - Polvo cristalino blanco o casi blanco. Estable al aire. Fácilmente soluble en cloroformo; soluble en acetona y dioxano; moderadamente soluble en etanol y metanol; poco soluble en éter; insoluble en agua.

Sustancia de referencia - Acetato de Medroxiprogesterona SR-FA.

CONSERVACIÓN

En envases inactivos de cierre perfecto.

ENSAYOS

Identificación

A - Absorción infrarroja <460>. *En fase sólida.*

B - Absorción ultravioleta <470>

Solvente: alcohol.

Concentración: 10 μ g por ml.

Las absorbancias a 241 nm, calculadas sobre la sustancia seca, no deben diferir en más de 2,0 %.

Determinación de la rotación óptica <170>

Rotación específica: Entre +45° y +51°.

Solución muestra: 10 mg por ml, en dioxano.

Determinación del punto de fusión <260>

Entre 205 y 209 °C.

Pureza cromatográfica

Sistema cromatográfico - Proceder según se indica en *Valoración*, excepto que el caudal debe ser aproximadamente 1,0 ml por minuto.

Fase móvil - Proceder según se indica en *Valoración*.

Solución estándar - Disolver una cantidad exactamente pesada de Acetato de Medroxiprogesterona SR-FA en *Fase móvil* y diluir cuantitativamente y en etapas, si fuera necesario, con *Fase móvil* para obtener una solución de aproximadamente 50 μ g por ml.

Solución muestra - Pesar exactamente alrededor de 62,5 mg de Acetato de Medroxiprogesterona, transferir a un matraz aforado de 25 ml, disolver en *Fase móvil*, completar a volumen con el mismo solvente y mezclar.

Solución de aptitud del sistema - Disolver cantidades apropiadas de *Acetato de Megestrol* y *Acetato de Medroxiprogesterona SR-FA* en *Fase móvil* para obtener una solución de aproximadamente 40 μ g por ml de cada uno.

Aptitud del sistema (ver 100. *Cromatografía*) - Cromatografiar la *Solución de aptitud del sistema* y registrar las respuestas de los picos según se indica en *Procedimiento*: la resolución *R* entre los picos de acetato de megestrol y acetato de medroxiprogesterona no debe ser mayor de 1,5. Cromatografiar la *Solución estándar* y registrar las respuestas de los picos según se indica en *Procedimiento*: la desviación estándar relativa para inyecciones repetidas no debe ser mayor de 3 %.

Procedimiento - Inyectar por separado en el cromatógrafo volúmenes iguales (aproximadamente 20 μ l) de la *Solución muestra* y la *Solución estándar*, registrar los cromatogramas y medir las respuestas de todos los picos. Calcular el porcentaje de cada impureza en la porción de Acetato de Medroxiprogesterona en ensayo, en relación a la respuesta del pico principal obtenido en la *Solución estándar*. No debe contener más de 1,0 % de cualquier impureza individual y no más de 1,5 % de impurezas totales.

Pérdida por secado <680>

Secar a 105 °C durante 3 horas: no debe perder más de 1,0 % de su peso.

VALORACIÓN

Sistema cromatográfico - Emplear un equipo para cromatografía de líquidos con un detector ultravioleta ajustado a 254 nm y una columna de 25 cm \times 4,6 mm con fase estacionaria constituida por octadecilsilano químicamente unido a partículas porosas de sílice de 3 a 10 μ m de diámetro. El caudal debe ser aproximadamente 2,0 ml por minuto.

Fase móvil - Agua y acetonitrilo (3:2). Hacer los ajustes necesarios (ver *Aptitud del sistema* en 100. *Cromatografía*).

Preparación estándar - Disolver una cantidad exactamente pesada de Acetato de Medroxiprogesterona

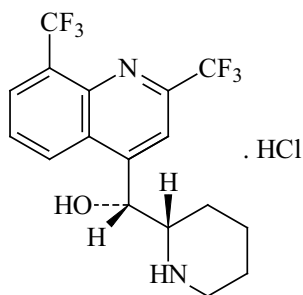
terona SR-FA en acetonitrilo para obtener una solución de aproximadamente 1 mg por ml.

Preparación muestra - Pesar exactamente alrededor de 25 mg de Acetato de Medroxiprogesterona, transferir a un matraz aforado de 25,0 ml, disolver en acetonitrilo, completar a volumen con el mismo solvente y mezclar.

Aptitud del sistema (ver 100. *Cromatografía*) - Cromatografiar la *Preparación estándar* y registrar las respuestas de los picos según se indica en *Procedimiento*: el factor de asimetría no debe ser mayor de 2,0; la desviación estándar relativa para inyecciones repetidas no debe ser mayor de 2,0 %.

Procedimiento - Inyectar por separado en el cromatógrafo volúmenes iguales (aproximadamente 10 μ l) de la *Preparación estándar* y la *Preparación muestra*, registrar los cromatogramas y medir las respuestas de los picos principales. Calcular la cantidad de $C_{24}H_{34}O_4$ en la porción de Acetato de Medroxiprogesterona en ensayo.

MEFLOQUINA, CLORHIDRATO DE



$C_{17}H_{16}F_6N_2O \cdot HCl$ PM: 414,8 51773-92-3

Definición - Clorhidrato de Mefloquina es Monoclorhidrato de (*R**,*S**)-(±)-α-2-piperidinil-2,8-bis(trifluorometil)-4-quinolinometanol. Debe contener no menos de 99,0 por ciento y no más de 101,0 por ciento de $C_{17}H_{16}F_6N_2O \cdot HCl$, calculado sobre la sustancia anhidra y debe cumplir con las siguientes especificaciones.

Caracteres generales - Polvo cristalino blanco o ligeramente amarillo. Funde aproximadamente a 260 °C, con descomposición. Fácilmente soluble en metanol; soluble en alcohol; muy poco soluble en agua.

Presenta polimorfismo.

Sustancia de referencia - Clorhidrato de mefloquina SR-FA.

CONSERVACIÓN

En envases inactivos bien cerrados.

ENSAYOS

Identificación

A - Absorción infrarroja <460>. *En fase sólida*. [NOTA: si los espectros obtenidos presentan diferencias, disolver por separado la muestra y la *Sustancia de referencia* en metanol, evaporar a sequedad y registrar nuevamente los espectros].

B - Aplicar la siguiente técnica cromatográfica.

Fase estacionaria - Emplear una placa para cromatografía en capa delgada (ver 100. *Cromatografía*) recubierta con gel de sílice para cromatografía con indicador de fluorescencia, de 0,25 mm de espesor. [NOTA: desarrollar previamente la placa con una mezcla de cloruro de metileno y metanol (80:20) y secar entre 100 y 105 °C durante 15 minutos antes de emplear].

Fase móvil - Cloruro de metileno, metanol y ácido acético glacial (80:10:10).

Solución muestra - Disolver 8 mg de Clorhidrato de Mefloquina en metanol y diluir a 5 ml con el mismo solvente.

Solución estándar A - Disolver 8 mg de Clorhidrato de Mefloquina SR-FA en metanol y diluir a 5 ml con el mismo solvente.

Solución estándar B - Diluir 2,5 ml de *Solución muestra* a 100 ml con metanol.

Solución estándar C - A 1 ml de la *Solución estándar B*, agregar 1 ml de solución de Sulfato de Quinidina al 0,0016 % en metanol.

Revelador 1 - Iodoplatinato (SR) y ácido sulfúrico (40:1). [NOTA: preparar esta mezcla inmediatamente antes de su uso].

Revelador 2 - Peróxido de hidrógeno (SR).

Procedimiento - Aplicar por separado sobre la placa 20 µl de *Solución muestra* y 20 µl de las *Soluciones estándar A, B y C*. Dejar secar las aplicaciones y desarrollar los cromatogramas hasta que el frente del solvente haya recorrido aproximadamente la mitad de la longitud de la placa. Retirar la placa de la cámara, marcar el frente del solvente, dejar secar bajo una corriente de aire caliente durante 15 minutos y examinar bajo luz ultravioleta a 254 nm. Pulverizar sobre la placa con *Revelador 1* y luego con *Revelador 2*. La mancha principal obtenida a partir de la *Solución muestra* debe ser similar en valor de R_f , tamaño e intensidad a la mancha principal obtenida con la *Solución estándar A*. El ensayo solo es válido si el cromatograma obtenido con la *Solución estándar C* presenta dos manchas completamente separadas.

C - Una solución de Clorhidrato de Mefloquina debe responder a los ensayos para *Cloruro* <410>.

D - A 20 mg de Clorhidrato de Mefloquina agregar 0,2 ml de ácido sulfúrico; debe presentar fluorescencia azul bajo la luz ultravioleta a 366 nm.

Determinación de la rotación óptica <170>

Rotación específica: Entre -0,2 y +0,2 °.

Solución muestra: 50 mg por ml, en metanol.

Sustancias relacionadas

Sistema cromatográfico - Emplear un equipo para cromatografía de líquidos con un detector ultravioleta ajustado a 280 nm, una precolumna de 2,5 cm × 4 mm con fase estacionaria constituida por octadecilsilano químicamente unido a partículas porosas de sílice de 5 µm de diámetro totalmente encapada y una columna de 25 cm × 4 mm con la misma fase estacionaria. El caudal debe ser aproximadamente 0,8 ml por minuto. Equilibrar la columna con la *Fase móvil*, a un caudal de 2 ml por minuto durante aproximadamente 30 minutos.

Fase móvil - Disolver 1 g de bromuro de tetraheptilamonio en una mezcla de acetonitrilo, solución de sulfato ácido de sodio al 0,15 % y

metanol (40:40:20). Mezclar, filtrar y desgasificar. Hacer los ajustes necesarios (ver *Aptitud del sistema* en 100. *Cromatografía*).

Solución muestra - Disolver 100 mg de Clorhidrato de Mefloquina en *Fase móvil* y diluir a 25,0 ml con el mismo solvente.

Solución estándar A - Diluir 1,0 ml de la *Solución muestra* a 50,0 ml con *Fase móvil*. Diluir 1,0 ml de esta solución a 20,0 ml con el mismo solvente.

Solución estándar B - Disolver 8 mg de Clorhidrato de Mefloquina SR-FA y 8 mg de *Sulfato de Quinidina* en *Fase móvil* y diluir a 50,0 ml con el mismo solvente. Diluir 5,0 ml de esta solución a 100,0 ml con *Fase móvil*.

Aptitud del sistema (ver 100. *Cromatografía*)- Cromatografiar la *Solución estándar B* y registrar las respuestas de los picos según se indica en *Procedimiento*: la resolución *R* entre los picos de quinidina y mefloquina no debe ser menor de 8,5.

Procedimiento - Inyectar por separado en el cromatógrafo volúmenes iguales (aproximadamente 20 µl) de la *Solución muestra* y las *Soluciones estándar A* y *B*, registrar los cromatogramas durante al menos diez veces el tiempo de retención del pico principal y medir las respuestas de todos los picos. Los tiempos de retención deben ser aproximadamente 2 minutos para quinidina, 4 minutos para mefloquina, 15 minutos para (RS)-[2,8-bis(trifluorometil)quinolin-4-il](piridin-2-il)metanol (impureza B) y 36 minutos para [2,8-bis(trifluorometil)quinolin-4-il](piridin-2-il)metanona (impureza A). En el cromatograma obtenido a partir de la *Solución muestra* la respuesta de ningún pico con un tiempo de retención relativo de aproximadamente 0,7 con respecto a la mefloquina debe ser mayor a dos veces la respuesta del pico principal en el cromatograma obtenido con la *Solución estándar A* (0,2 %); a excepción del pico principal, la respuesta de ningún pico debe ser mayor que la respuesta del pico principal en el cromatograma obtenido con la *Solución estándar A* (0,1 %) y la suma de las respuestas de todos los picos no debe ser mayor a cinco veces la respuesta del pico principal en el cromatograma obtenido con la *Solución estándar A* (0,5 %). Ignorar cualquier pico con una respuesta menor a 0,2 veces la respuesta del pico principal en el cromatograma obtenido con la *Solución estándar A* (0,02 %).

Límite de metales pesados <590>

Método VI. Preparar la *Solución muestra* a partir de 1,0 g de Clorhidrato de Mefloquina y la *Solución estándar* empleando 2 ml de *Solución estándar de plomo*(10 ppm). El límite es 0,002 %.

Determinación de agua <120>

Titulación volumétrica directa. No más de 3,0 %.

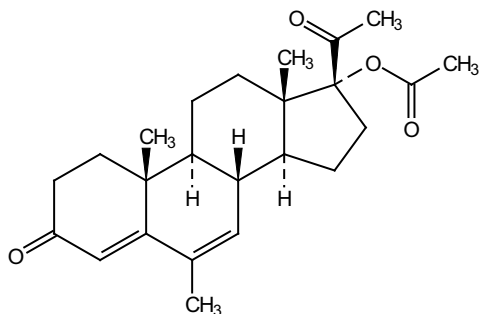
Determinación del residuo de ignición <270>

No más de 0,1 %.

VALORACIÓN

Pesar exactamente alrededor de 350 mg de Clorhidrato de Mefloquina, disolver en 15 ml de ácido fórmico anhidro y agregar 40 ml de anhídrido acético. Titular con ácido perclórico 0,1 N (SV), determinando el punto final potenciométricamente. Realizar una determinación con un blanco y hacer las correcciones necesarias (ver 780. *Volumetría*). Cada ml de ácido perclórico 0,1 N equivale a 41,48 mg de $C_{17}H_{16}F_6N_2O \cdot HCl$

MEGESTROL, ACETATO DE



$C_{24}H_{32}O_4$ PM: 384,5 595-33-5

Definición - Acetato de Megestrol es el Acetato de 17-hidroxi-6-metilpregna-4,6-dieno-3,20-diona. Debe contener no menos de 97,0 por ciento y no más de 103,0 por ciento de $C_{24}H_{32}O_4$, calculado sobre la sustancia anhidra y debe cumplir con las siguientes especificaciones.

Caracteres generales - Polvo cristalino blanco o casi blanco. Es inestable en soluciones acuosas de pH 7 o mayor. Muy soluble en cloroformo; soluble en acetona; moderadamente soluble en alcohol; poco soluble en aceites fijos y éter; insoluble en agua.

Sustancia de referencia - Acetato de Megestrol SR-FA.

CONSERVACIÓN

En envases inactivos bien cerrados.

ENSAYOS

Identificación

Absorción infrarroja <460>. *En fase sólida.*

Disolución completa <280>

Debe cumplir con los requisitos, 500 mg de Acetato de Megestrol se deben disolver en 10 ml de acetona.

Determinación del punto de fusión <260>

Entre 213 y 220 °C; el intervalo de fusión no debe ser mayor de 3 °C.

Determinación de la rotación óptica <170>

Rotación específica: Entre +8,8° y +12,0°; a 20 °C.

Solución muestra: 20 mg de Acetato de Megestrol por ml en cloroformo.

Determinación de agua <120>

Titulación volumétrica directa. No más de 0,5 %.

Determinación del residuo de ignición <270>

No más de 0,2 %. Se debe emplear una cápsula de platino y calcinar a 600 ± 25 °C.

Límites de metales pesados <590>

Método II. No más de 0,002 %.

Impurezas orgánicas volátiles <520>

Método II.

VALORACIÓN

Sistema cromatográfico - Emplear un equipo para cromatografía de líquidos con un detector ultravioleta ajustado a 280 nm y una columna de 30 cm \times 3,9 mm con fase estacionaria constituida por octadecilsilano químicamente unido a partículas porosas de sílice de 5 a 10 μ m de diámetro. El caudal debe ser aproximadamente 1,0 ml por minuto.

Fase móvil - Acetonitrilo y agua (55:45). Mezclar y desgasificar. La concentración de acetonitrilo debe poder variarse levemente para cumplir con los requisitos de *Aptitud del sistema* y para proporcionar un tiempo de elución apropiado.

Diluyente - Agua y acetonitrilo (60:40).

Solución del estándar interno - Pesar exactamente alrededor de 80 mg de *Propilparabeno*, transferir a un matraz aforado de 100 ml, disolver en acetonitrilo, completar a volumen con el mismo solvente y mezclar.

Preparación estándar - Pesar exactamente una cantidad de Acetato de Megestrol SR-FA para preparar una solución en acetonitrilo de aproximadamente 1 mg por ml. Transferir 4,0 ml de esta solución y 5,0 ml de la *Solución del estándar interno* a un matraz aforado de 50 ml, completar a volumen con *Diluyente* y mezclar. Esta solución debe contener aproximadamente 80 μ g de acetato de megestrol por ml.

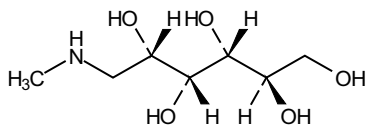
Preparación muestra - Pesar exactamente alrededor de 100 mg de Acetato de Megestrol, transferir a un matraz aforado de 100 ml. Disolver en acetonitrilo, completar a volumen con el mismo solvente y mezclar. Transferir 4,0 ml de esta solución y 5,0 ml de *Solución del estándar interno* a un matraz aforado de 50 ml, completar a volumen con *Diluyente* y mezclar.

Aptitud del sistema (ver 100. *Cromatografía*) - Cromatografiar la *Preparación estándar* y registrar las respuestas de los picos según se indica en *Procedimiento*: los tiempos de retención relativos deben ser aproximadamente 0,4 para propilparabeno y 1,0 para acetato de megestrol; la resolución *R* entre los picos de propilparabeno y acetato de megestrol no debe ser menor de 8,0 y la desviación estándar relativa del cociente de la respuesta de los picos de acetato de megestrol en relación a la respuesta de

los picos de propilparabeno para inyecciones repetidas no debe ser mayor de 2,0 %.

Procedimiento - Inyectar por separado en el cromatógrafo volúmenes iguales (aproximadamente 25 µl) de la *Preparación estándar* y la *Preparación muestra*; registrar los cromatogramas y medir las respuestas de los picos principales. Calcular la cantidad de $C_{24}H_{32}O_4$ en la porción de Acetato de Megestrol en ensayo, relacionando las respuestas de los picos de acetato de megestrol y del estándar interno obtenidas a partir de la *Preparación muestra* y la *Preparación estándar*.

MEGLUMINA



$C_7H_{17}NO_5$ PM: 195,2 6284-40-8

Definición - Meglumina es 1-Deoxi-1-(metilamino)-D-glucitol. Debe contener no menos de 99,0 por ciento y no más de 100,5 por ciento de $C_7H_{17}NO_5$, calculado sobre la sustancia seca y debe cumplir con las siguientes especificaciones.

Caracteres generales - Cristales o polvo blanco a amarillento, inodoro. Fácilmente soluble en agua; moderadamente soluble en alcohol.

CONSERVACIÓN

En envases bien cerrados.

ENSAYOS

Identificación

Transferir 250 mg de Meglumina a un tubo de centrifuga seco de 50 ml, agregar 500 mg de periodato de sodio y agregar rápidamente y de una vez 5 ml de agua. Dejar reposar: la solución se debe tornar amarilla al instante y debe producir calor. A continuación, se debe producir un cambio de color de amarillo oscuro a marrón anaranjado (color óxido) y luego de 20 minutos, la solución de color óxido se debe tornar turbia. Agregar 2 ml de hidróxido de sodio 2,5 N: la mezcla se debe tornar amarillo claro y luego transparente.

Absorbancia de la solución

Una solución de Meglumina 1 en 5 debe ser transparente y su absorbancia, determinada en una celda de 1 cm, a 420 nm, con un espectrofotómetro, empleando agua como blanco, no debe ser mayor de 0,030.

Determinación del punto de fusión <260>

Entre 128 y 132 °C.

Determinación de la rotación óptica <170>

Rotación específica: Entre -15,7° y -17,3°.

Solución muestra: 100 mg por ml, en agua

[NOTA: no secar la muestra.]

Determinación del residuo de ignición <270>

No más de 0,1 %.

Límite de metales pesados <590>

Disolver 1 g de Meglumina en 20 ml de agua, agregar fenoltaleína (SR), neutralizar con ácido

clorhídrico 3 N y diluir con agua a 25 ml. No debe contener más de 0,002 %.

Ausencia de sustancias reductoras

Agregar 5 ml de tartrato cúprico alcalino (SR) a 5 ml de una solución de Meglumina 1 en 20 y calentar a ebullición: el color de la solución no debe cambiar.

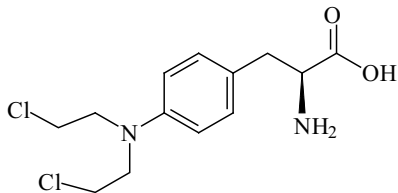
Pérdida por secado <680>

Secar aproximadamente 1 g a 105 °C hasta peso constante: no debe perder más de 1,0 % de su peso.

VALORACIÓN

Pesar exactamente alrededor de 500 mg de Meglumina, disolver en 40 ml de agua, agregar 2 gotas de rojo de metilo (SR) y titular con ácido clorhídrico 0,1 N (SV). Cada ml de ácido clorhídrico 0,1 N equivale a 19,52 mg de $C_7H_{17}NO_5$.

MELFALÁN



$C_{13}H_{18}Cl_2N_2O_2$ PM: 305,2 148-82-3

Definición - Melfalán es 4-[Bis(2-cloroetil)amino]-L-fenilalanina. Debe contener no menos de 93,0 por ciento y no más de 100,5 por ciento de $C_{13}H_{18}Cl_2N_2O_2$, calculado sobre la sustancia seca y libre de cloro iónico. Melfalán debe cumplir con las siguientes especificaciones.

Caracteres generales - Polvo casi blanco, brillante. Funde aproximadamente a 180 °C, con descomposición. Soluble en ácidos minerales diluidos; poco soluble en alcohol y metanol; prácticamente insoluble en agua, cloroformo y éter.

Sustancia de referencia - Clorhidrato de Melfalán SR-FA.

CONSERVACIÓN

En envases de vidrio inactínico de cierre perfecto.

Precaución - Manipular el Melfalán con sumo cuidado ya que es extremadamente activo.

ENSAYOS

Identificación

A - Absorción ultravioleta <470>

Solvente: metanol

Concentración: 5 µg por ml

B - Preparar una solución de Melfalán 1 en 10.000 en alcohol. Transferir 1 ml de esta solución a un tubo de ensayo con tapón de vidrio y agregar 1 ml de solución reguladora de ftalato ácido pH 4,0 (ver *Soluciones reguladoras en Reactivos y Soluciones*), 1 ml de una solución de 4-(p-nitrobencil)piridina 1 en 20 en acetona y 1 ml de solución fisiológica (SR). Calentar en un baño de agua a 80 °C durante 20 minutos y enfriar rápidamente. Agregar 10 ml de alcohol y 1 ml de hidróxido de potasio 1 N: se debe desarrollar coloración violeta a violeta rojiza.

C - Calentar 100 mg de Melfalán con 10 ml de hidróxido de sodio 0,1 N en un baño de agua durante 10 minutos. Acidificar con ácido nítrico 2 N: esta solución debe responder a los ensayos para *Cloruro* <410>.

Determinación de la rotación óptica <170>

Rotación específica: Entre -30° y -36°.

Solución muestra: 7 mg por ml, en metanol

[NOTA: calentar suavemente antes de la determinación].

Determinación del residuo de ignición <270>

No más de 0,3 %.

Determinación de nitrógeno <200>

Método II. Disolver aproximadamente 325 mg de Melfalán, exactamente pesados, en ácido sulfúrico 0,1 N (SV): no debe contener menos de 8,90 ni más de 9,45 % de nitrógeno, sobre la sustancia seca.

Cloro iónico

Disolver aproximadamente 500 mg de Melfalán, exactamente pesados, en una mezcla de 75 ml de agua y 2 ml de ácido nítrico. Dejar reposar durante 2 minutos y titular con nitrato de plata 0,1 N (SV), determinando el punto final potenciométricamente (ver 780. *Volumetría*): no debe consumir más de 1,0 ml de nitrato de plata 0,1 N por cada 500 mg de muestra.

Pérdida por secado <680>

Secar al vacío a 105 °C hasta peso constante: no debe perder más de 7,0 % de su peso.

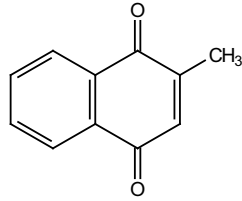
Impurezas orgánicas volátiles <520>

Método II.

VALORACIÓN

Pesar exactamente alrededor de 200 mg de Melfalán, transferirlos a un vaso de precipitados y disolver en 20 ml de hidróxido de sodio 0,5 N. Cubrir el vaso con un vidrio de reloj y calentar a ebullición durante 30 minutos, agregando agua, si fuera necesario, para mantener el volumen de la solución. Enfriar, neutralizar con ácido acético, frente a fenoltaleína (SR) y agregar 1 ml de ácido acético en exceso. Titular con nitrato de plata 0,1 N (SV), determinando el punto final potenciométricamente, empleando un sistema de electrodos de plata-calomel, siendo este último modificado para contener una solución saturada de sulfato de potasio. Realizar una determinación con un blanco y hacer las correcciones necesarias (ver 780. *Volumetría*). Calcular el volumen en ml de nitrato de plata 0,1 N que equivale al cloro iónico presente en la porción de Melfalán en ensayo, a partir de los resultados obtenidos en *Cloro iónico*, y restar este volumen al consumido durante la titulación. Cada ml de nitrato de plata 0,1 N equivale a 15,26 mg de $C_{13}H_{18}Cl_2N_2O_2$.

MENADIONA



$C_{11}H_8O_2$ PM: 172,2 58-27-5

Sinonimia - Vitamina K_3 .

Definición - Menadiona es 2-Metil-1,4-naftalenodiona. Debe contener no menos de 98,5 por ciento y no más de 101,0 por ciento de $C_{11}H_8O_2$, calculado sobre la sustancia seca y debe cumplir con las siguientes especificaciones.

Caracteres generales - Polvo cristalino amarillo brillante, prácticamente inodoro. Se altera por la luz solar. Fácilmente soluble en tolueno; soluble en éter; moderadamente soluble en alcohol y metanol; prácticamente insoluble en agua.

Presenta polimorfismo.

Sustancia de referencia - Menadiona SR-FA.

CONSERVACIÓN

En envases inactivos bien cerrados.

Precaución - Menadiona es irritante para el tracto respiratorio y la piel.

ENSAYOS

Identificación

A - Absorción infrarroja <460>. *En fase sólida.*

B - Disolver aproximadamente 10 mg de Menadiona en 1 ml de alcohol, agregar 1 ml de ácido clorhídrico y calentar en un baño de agua. Se debe observar la aparición de color rojo.

Determinación del punto de fusión <260>

Método I. Entre 105 y 108 °C.

Determinación del residuo de ignición <270>

No más de 0,1 %.

Sustancias relacionadas

[NOTA: realizar todos los ensayos en ausencia de luz intensa].

Fase estacionaria - Emplear una placa para cromatografía en capa delgada (ver 100. *Cromatografía*) recubierta con gel de sílice para cromatografía con indicador de fluorescencia, de 0,25 mm de espesor.

Fase móvil - Ciclohexano, cloruro de etileno, acetona y nitrometano (90:5:2:1).

Solución muestra - Disolver 200 mg de Menadiona en acetona y diluir hasta 10 ml con el mismo solvente.

Solución estándar - Diluir 0,5 ml de la *Solución muestra* hasta 100 ml con acetona.

Procedimiento - Aplicar por separado sobre la placa 5 μ l de la *Solución muestra* y 5 μ l de la *Solución estándar*. Dejar secar las aplicaciones y desarrollar los cromatogramas hasta que el frente del solvente haya recorrido aproximadamente tres cuartas partes de la longitud de la placa. Secar la placa con una corriente de aire caliente. Repetir las operaciones de desarrollo y de secado dos veces. Examinar la placa bajo luz ultravioleta a 254 nm. En el cromatograma obtenido a partir de la *Solución muestra*, cualquier mancha, excepto la mancha principal, no debe ser más intensa que la obtenida en el cromatograma con la *Solución estándar* (0,5 %).

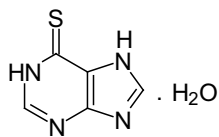
Pérdida por secado <680>

Secar sobre pentóxido de fósforo a una presión entre 10 y 20 mm Hg, durante 4 horas: no debe perder más de 0,5 % de su peso.

VALORACIÓN

Pesar exactamente alrededor de 150 mg de Menadiona en un matraz provisto con un tapón con válvula superpuesta, disolver en 15 ml de ácido acético glacial, agregar 15 ml de ácido clorhídrico diluido y 1 g de cinc en polvo, tapar el matraz, agitar y dejar reposar en la oscuridad durante 1 hora, agitando de vez en cuando. Filtrar la solución a través de algodón y lavar tres veces con 10 ml de agua libre de dióxido de carbono. Reunir el filtrado y los líquidos de lavado y agregar 0,1 ml de ferroína (SR). Titular de inmediato con nitrato cérico amónico 0,1 N (SV). Cada ml de nitrato cérico amónico 0,1 N equivale a 8,61 mg de $C_{11}H_8O_2$.

MERCAPTOPURINA



$C_5H_4N_4S \cdot H_2O$ PM: 170,2 6112-76-1

Definición - Mercaptopurina es 1,7-Dihidro-6H-purina-6-tiona. Debe contener no menos de 98,5 por ciento y no más de 101,0 por ciento de $C_5H_4N_4S$, calculado sobre la sustancia anhidra y debe cumplir con las siguientes especificaciones.

Caracteres generales - Polvo cristalino, amarillo. Funde con descomposición a temperaturas mayores de 308 °C. Fácilmente soluble en alcohol y en soluciones de álcalis diluidos; poco soluble en ácidos; insoluble en acetona, agua y éter.

CONSERVACIÓN

En envases bien cerrados.

ENSAYOS

Identificación

A - Absorción ultravioleta <470>.

Concentración: 5 µg por ml.

Solvente: ácido clorhídrico 0,1 N

Las absorbividades a 325 nm, calculadas con respecto a la sustancia anhidra, no deben diferir en más de 3,0 %. El cociente entre las absorbancias a 255 y 325 (A_{255}/A_{325}) no debe ser mayor de 0,06.

B - Disolver aproximadamente 20 mg de Mercaptopurina en 20 ml de alcohol. Calentar a 60 °C y agregar 1 ml de solución saturada de acetato mercuríco (SR) en alcohol. Se debe formar un precipitado blanco.

C - Disolver aproximadamente 20 mg de Mercaptopurina en 20 ml de alcohol. Calentar a 60 °C y agregar 1 ml de una solución 10 mg de acetato de plomo por ml en alcohol. Se debe formar un precipitado amarillo.

Determinación de agua <120>

Titulación volumétrica directa. No debe contener más de 12,0 %.

Límite de hipoxantina

Fase estacionaria - Emplear una placa para cromatografía en capa delgada (ver 100. *Cromatografía*) recubierta con gel de sílice para cromatografía con indicador de fluorescencia, de 0,25 mm de espesor.

Fase móvil - Acetona, agua y amoníaco concentrado (90:7:3)

Solución estándar - Disolver 10 mg de hipoxantina con 10 ml de dimetilsulfóxido y diluir a 100 ml con metanol.

Solución muestra - Disolver 50 mg de Mercaptopurina con 1 ml de dimetilsulfóxido y diluir a 10 ml con metanol.

Procedimiento - Aplicar por separado sobre la placa 5 µl de la *Solución muestra* y 5 µl de la *Solución estándar*. Dejar secar las aplicaciones y desarrollar los cromatogramas hasta que el frente del solvente haya recorrido la mitad de la longitud de la placa. Retirar la placa de la cámara, marcar el frente del solvente y dejar secar al aire. Examinar bajo luz ultravioleta a 254 nm: cualquier mancha correspondiente a hipoxantina en el cromatograma obtenido a partir de la *Solución muestra* no debe ser más intensa que la mancha obtenida con la *Solución estándar* (2,0 %).

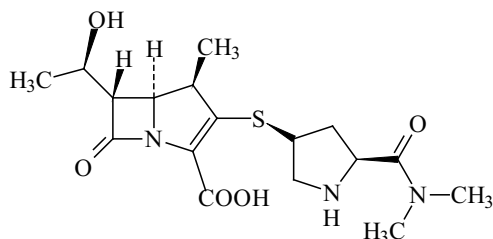
Determinación del residuo de ignición <270>

No más de 0,1 %.

VALORACIÓN

Pesar exactamente alrededor de 100 mg de Mercaptopurina y disolver en 50 ml de dimetilformamida. Titular con hidróxido de tetrabutilamonio 0,1 N (SV), determinando el punto final potenciométricamente. Realizar una determinación con un blanco y hacer las correcciones necesarias (ver 780. *Volumetría*). Cada ml de hidróxido de tetrabutilamonio 0,1 N (SV) equivale a 15,22 mg de $C_5H_4N_4S$.

MEROPENEM



$C_{17}H_{25}N_3O_5S \cdot 3H_2O$ PM: 437,5 119478-56-7

Anhidro PM: 383,5 96036-03-2

Definición - Meropenem es Ácido [4R-[3(3S*,5S*),4 α ,5 β ,6 β (R*)]]-3-[[5-[(dimetilamino)carbonil]-3-pirrolidinil]tio]-6-(1-hidroxietil)-4-metil-7-oxo-1-azabicyclo[3.2.0]hept-2-eno-2-carboxílico, trihidrato. Debe contener no menos de 98,0 por ciento y no más de 101,0 por ciento de $C_{17}H_{25}N_3O_5S$, calculado sobre la sustancia anhidra y debe cumplir con las siguientes especificaciones.

Caracteres generales - Cristales incoloros a blancos. Soluble en dimetilformamida y en solución de fosfato monobásico de potasio al 5%; moderadamente soluble en agua; muy poco soluble en alcohol; prácticamente insoluble en acetona y éter.

Sustancia de referencia - Meropenem SR-FA.

CONSERVACIÓN

En envases de cierre perfecto.

ENSAYOS

Identificación

A - Absorción infrarrojo <460>. *En fase sólida.*

B - Absorción ultravioleta <470>

Solvente: agua

Concentración: 30 μ g por ml

Determinación de la rotación óptica <170>

Rotación específica: Entre -17° y -21°, a 20 °C.

Solución muestra: 5 mg por ml, en agua.

Determinación del pH <250>

Entre 4,0 y 6,0; determinado sobre una solución 1 en 100.

Determinación de agua <120>

Titulación coulombimétrica. Entre 11,4 y 13,4 %.

Determinación del residuo de ignición <270>

No más de 0,1 %. [NOTA: someter a ignición a 500 \pm 50 °C; emplear un desecador conteniendo sílica gel].

Límite de acetona

Sistema cromatográfico - Emplear un equipo para cromatografía de gases con un detector de ionización a la llama y una columna de 2 m \times 3,0 mm con un soporte constituido por un copolímero rígido de estireno-divinilbenceno con un área superficial nominal de menos de 50 m² por g y un diámetro de poro promedio de 0,3 a 0,4 μ m, mantenida a 150 °C. Mantener el inyector aproximadamente a 170 °C. Se debe emplear nitrógeno como gas transportador, ajustando el caudal de modo de obtener un tiempo de retención para el pico de acetona de aproximadamente 3 minutos.

Solución del estándar interno - Preparar una solución de acetato de etilo en dimetilformamida que contenga 0,05 μ l de acetato de etilo por ml.

Solución estándar - Transferir aproximadamente 50 mg de acetona, exactamente pesados, a un matraz aforado de 100 ml, completar a volumen con dimetilformamida y mezclar. A 1,0 ml esta solución, agregar 10,0 ml de *Solución del estándar interno* y mezclar.

Solución muestra - Disolver 100 mg de Meropenem, exactamente pesados, en 0,2 ml de dimetilformamida y 2,0 ml de *Solución del estándar interno*.

Procedimiento - Inyectar por separado en el cromatógrafo volúmenes iguales (aproximadamente 2 μ l) de la *Solución estándar* y la *Solución muestra*, registrar los cromatogramas y medir las respuestas de los picos de acetona y del estándar interno. Calcular el porcentaje de acetona en la porción de Meropenem en ensayo, a partir de las respuestas de los picos de acetona, relativos al estándar interno, obtenidos a partir de la *Solución muestra* y la *Solución estándar*. No debe contener más de 0,05 % de acetona.

Pureza cromatográfica

Ácido fosfórico diluido y Diluyente - Proceder según se indica en *Valoración*.

Sistema cromatográfico - Emplear un equipo para cromatografía de líquidos con un detector ultravioleta ajustado a 220 nm y una columna de 25 cm \times 4,6 mm con fase estacionaria constituida por octadecilsilano químicamente unido a partículas porosas de sílice de 5 μ m de diámetro. Mantener la columna aproximadamente a 40 °C. El caudal debe ser aproximadamente 1,6 ml por minuto.

Fase móvil - Transferir 1,0 ml de trietilamina a un matraz aforado de 1 litro que contenga 900 ml de agua. Ajustar a pH 5,0 \pm 0,1 con *Ácido fosfórico diluido*, completar a volumen con agua y mezclar. Agregar a solución 70 ml de acetonitrilo. Filtrar y desgasificar. Hacer los ajustes necesarios (ver *Aptitud del sistema* en 100. *Cromatografía*).

Solución estándar - Preparar una solución de Meropenem SR-FA en *Diluyente* de aproximadamente 0,025 mg por ml. [NOTA: almacenar esta solución en un refrigerador inmediatamente luego de su preparación y emplearla dentro de las 24 horas de preparada].

Solución muestra - Disolver una cantidad exactamente pesada de Meropenem en *Diluyente* para obtener una solución de aproximadamente 5 mg por ml. [NOTA: preparar en el momento de su uso.]

Aptitud del sistema (ver 100. *Cromatografía*) - Cromatografiar la *Solución estándar* y registrar las respuestas de los picos según se indica en *Procedimiento*: la eficiencia de la columna no debe ser menor de 2.500 platos teóricos; el factor de asimetría no debe ser mayor de 1,5; la desviación estándar relativa para inyecciones repetidas no debe ser mayor de 2,0 %.

Procedimiento - Inyectar por separado en el cromatógrafo volúmenes iguales (aproximadamente 10 µl) de la *Solución estándar* y la *Solución muestra*. Registrar los cromatogramas durante al menos tres veces el tiempo de retención del pico de meropenem en la *Solución muestra* y medir las respuestas de todos los picos. El tiempo de retención del pico de meropenem esta comprendido entre 5 y 7 minutos. El Meropenem puede presentar dos impurezas principales con tiempos de retención relativos de 0,45 y 1,9. Calcular el porcentaje de cada impureza individual en el cromatograma de la *Solución muestra*, en relación a la repuesta del pico de meropenem en la *Solución estándar*. No debe contener más de 0,3 % de cualquiera de las dos impurezas principales, calculadas sobre la sustancia seca; no más de 0,1 % de cualquier otra impureza individual, calculada sobre la sustancia seca y la suma de todas ellas no debe ser mayor al 0,3 %.

Límite de metales pesados

Reactivo de sulfuro de sodio - Disolver 5 g de sulfuro de sodio en una mezcla de 10 ml de agua y 30 ml de glicerina. [NOTA: conservar esta solución en un envase inactivo, completamente lleno y emplear dentro de los 3 meses de preparada].

Solución muestra - Transferir 1,0 g de Meropenem, exactamente pesado, a un crisol de cuarzo o porcelana. Tapar sin presionar y carbonizar mediante ignición suave. Dejar enfriar, agregar 2 ml de ácido nítrico y 5 gotas de ácido sulfúrico y calentar cuidadosamente hasta que se produzcan vapores blancos. Someter a ignición entre 500 y 600 °C. Enfriar, agregar 2 ml de ácido clorhídrico y evaporar en un baño de agua hasta sequedad. Humedecer el residuo con 3 gotas de ácido clorhídrico, agregar 10 ml de agua caliente y calentar durante 2 minutos. Agregar 1 gota de fenoltaleína (SR) y luego amon-

íaco (SR), gota a gota, hasta que la solución desarrolle un color rojo pálido. Agregar 2 ml de ácido acético 1 N. Filtrar, si fuera necesario, para obtener una solución limpia; lavando el filtro con 10 ml de agua. Transferir el filtrado y el líquido de lavado a un tubo de Nessler de 50 ml y agregar agua hasta 50 ml.

Solución estándar - Evaporar una mezcla de 2 ml de ácido nítrico, 5 gotas de ácido sulfúrico y 2 ml de ácido clorhídrico en un baño de agua. Luego evaporar hasta sequedad en un baño de arena caliente y humedecer el residuo con 3 gotas de ácido clorhídrico. Proceder según se indica para *Solución muestra* desde donde dice "agregar 10 ml de agua caliente...", excepto que el volumen de agua que debe agregarse en el tubo de Nessler debe ser para completar 49 ml en lugar de 50 ml. Agregar al tubo de Nessler 1,0 ml de *Solución estándar de plomo (10 ppm)* (ver 590. *Límite de metales pesados*).

Procedimiento - Agregar 1 gota de *Reactivo de sulfuro de sodio* a los tubos que contienen la *Solución muestra* y la *Solución estándar*, mezclar y dejar reposar durante 5 minutos: el color en el tubo que contiene a la *Solución muestra* no debe ser más oscuro que el del tubo de la *Solución estándar* (0,001 %).

Ensayo de endotoxinas bacterianas <330>

Cuando en el rótulo se indique que Meropenem está destinado a la preparación de formas farmacéuticas de administración parenteral, no debe contener más de 0,125 Unidades de Endotoxina por mg de Meropenem.

Ensayos de esterilidad <370>

Cuando en el rótulo se indique que Meropenem es estéril, debe cumplir con los requisitos según se indica en *Método de filtración por membrana*.

VALORACIÓN

Sistema cromatográfico - Emplear un equipo para cromatografía de líquidos con un detector ultravioleta ajustado a 300 nm y una columna de 25 cm × 4,6 mm con fase estacionaria constituida por octadecilsilano químicamente unido a partículas porosas de sílice de 5 µm de diámetro. El caudal debe ser aproximadamente 1,5 ml por minuto.

Ácido fosfórico diluido - Diluir 10 ml de ácido fosfórico con agua hasta 100 ml.

Diluyente - Agregar 1,0 ml de trietilamina a 900 ml de agua. Ajustar a pH 5,0 ± 0,1 con *Ácido fosfórico diluido*, diluir a 1 litro con agua y mezclar.

Fase móvil - *Diluyente* y metanol (5:1). Filtrar y desgasificar. Hacer los ajustes necesarios (ver *Aptitud del sistema* en 100. *Cromatografía*).

Preparación estándar - Pesar exactamente alrededor de 25 mg de Meropenem SR-FA y transferir a un matraz aforado de 50 ml. Disolver en *Diluyente*, agitando por rotación para facilitar la disolución, completar a volumen con *Diluyente* y mezclar. [NOTA: almacenar esta solución en un refrigerador inmediatamente luego de su preparación y emplearla dentro de las 24 horas de preparada].

Preparación muestra - Pesar exactamente alrededor de 25 mg de Meropenem y transferir a un matraz aforado de 50 ml. Disolver en *Diluyente*, agitando por rotación para facilitar la disolución, completar a volumen con *Diluyente* y mezclar. Emplear esta solución inmediatamente después de preparada.

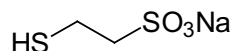
Aptitud del sistema (ver 100. *Cromatografía*) - Cromatografiar la *Preparación estándar* y registrar las respuestas de los picos según se indica en *Procedimiento*: la eficiencia de la columna no debe ser menor de 2.500 platos teóricos; el factor de asimetría no debe ser mayor de 1,5; la desviación estándar relativa para inyecciones repetidas no debe ser mayor de 2,0 %.

Procedimiento - Inyectar por separado en el cromatógrafo volúmenes iguales (aproximadamente 5 µl) de la *Preparación estándar* y la *Preparación muestra*, registrar los cromatogramas y medir las respuestas de los picos principales. El tiempo de retención para el pico de meropenem está comprendido entre 6 y 8 minutos. Calcular la cantidad de $C_{17}H_{25}N_3O_5S$ en la porción de Meropenem en ensayo.

ROTULADO

Cuando Meropenem esté destinado a la preparación de formas farmacéuticas de administración parenteral indicar en el rótulo que es estéril.

MESNA



C₂H₅NaO₃S₂ PM: 164,2 80-49-9

Definición - Mesna es la Sal sódica del ácido 2-mercaptoetansulfónico. Debe contener no menos de 96,0 por ciento y no más de 102,0 por ciento de C₂H₅NaO₃S₂, calculado sobre la sustancia seca y debe cumplir con las siguientes especificaciones.

Caracteres generales - Polvo cristalino blanco o ligeramente amarillo. Higroscópico. Fácilmente soluble en agua; moderadamente soluble en alcohol; prácticamente insoluble en ciclohexano.

Sustancias de referencia - Impureza C de Mesna SR-FA: Ácido 2-(acetilsulfanil) etanosulfónico. Impureza D de Mesna SR-FA: Ácido 2,2'-(disulfanil)bis etanosulfónico.

CONSERVACIÓN

En envases de cierre perfecto.

ENSAYOS

Identificación

A - Absorción infrarroja <460>. Proceder según se indica en *Identificación mediante espectros de referencia*.

B - Debe responder a los ensayos para Sodio <410>.

Determinación del pH <250>

Entre 4,5 y 6,0. Realizar la determinación sobre una solución de Mesna al 10 % en agua libre de dióxido de carbono.

Pérdida por secado <680>

Secar al vacío a 60 °C durante 2 horas: no debe perder más de 1,0 % de su peso.

Sustancias relacionadas

Sistema cromatográfico - Emplear un equipo para cromatografía de líquidos con un detector ultravioleta ajustado a 235 nm y una columna de 25 cm × 4,6 mm con fase estacionaria constituida por octadecilsilano químicamente unido a partículas porosas de sílice de 10 µm de diámetro. El caudal debe ser aproximadamente 1,0 ml por minuto.

Fase móvil - Disolver 2,94 g de fosfato monobásico de potasio, 2,94 g de fosfato dibásico de potasio y 2,6 g de sulfato ácido de tetrabutilamonio en aproximadamente 600 ml de agua. Ajustar a pH 2,3 con ácido fosfórico, agregar 335 ml de metanol y completar a 1 litro con agua.

Solución estándar A - Pesarse exactamente alrededor de 0,4 mg de Impureza C de

Mesna SR-FA, transferir a un matraz aforado de 50 ml, disolver con *Fase móvil* y completar a volumen con el mismo solvente.

Solución estándar B - Pesarse exactamente alrededor de 6,0 mg de Impureza D de Mesna SR-FA, transferir a un matraz aforado de 50 ml, disolver y completar a volumen con *Fase móvil*.

Solución estándar C - Diluir 3,0 ml de *Solución muestra* a 10 ml con *Fase móvil*. Diluir 1,0 ml de la solución anterior a 100 ml con *Fase móvil*.

Solución estándar D - Diluir 3,0 ml de *Solución estándar C* a 10 ml con *Fase móvil*. A la solución anterior agregar 10 ml de *Solución estándar A*.

Solución muestra - Pesarse exactamente alrededor de 100 mg de Mesna, transferir a un matraz aforado de 25 ml, disolver y completar a volumen con *Fase móvil*.

Aptitud del sistema (ver 100. *Cromatografía*) - Cromatografiar la *Solución estándar D* y registrar las respuestas de los picos según se indica en *Procedimiento*: la resolución *R* entre los picos de mesna e impureza C no debe ser menor de 3,0.

Procedimiento - Inyectar por separado en el cromatógrafo volúmenes iguales (aproximadamente 20 µl) de las *Soluciones estándar A, B, C y D* y la *Solución muestra*. Registrar los cromatogramas durante aproximadamente cuatro veces el tiempo de retención del pico de mesna y medir las respuestas de todos los picos. Los tiempos de retención relativos al pico de mesna son 0,6 para el ácido 2-(carbamidodilsulfanil)etanosulfónico (impureza A) y para el ácido 2-[[guanidino](imino)metil]sulfanil]etanosulfónico (impureza B); 0,8 para el ácido 2-(4,6-diamino-1,3,5-triazin-2-il)sulfanil]etanosulfónico (impureza E); 1,4 para impureza C; y 2,3 para impureza D. Factor de corrección *F*: para el cálculo de los contenidos de las impurezas A, B y E multiplicar las áreas de los picos de las mismas por 0,01. En el cromatograma obtenido a partir de la *Solución muestra*, la respuesta del pico correspondiente a impureza C no debe ser mayor que la respuesta del pico obtenido con la *Solución estándar A* (0,2 %); la respuesta del pico correspondiente a impureza D no debe ser mayor que la respuesta del pico obtenido con la *Solución estándar B* (3,0 %); las respuestas de los picos correspondientes a las impurezas A, B y E no deben ser mayores, cada una de ellas, a la respuesta del pico principal obtenido con la *Solución estándar C* (0,3 %); ninguna otra impureza debe ser mayor que un tercio de la respuesta del pico principal obtenido con la *Solución estándar C* (0,1 %); y la suma de todas las impurezas, a excepción de las impurezas A, B, C y D, no debe ser mayor a la respuesta del

pico principal obtenido con la *Solución estándar C* (0,3 %). Ignorar cualquier pico con una respuesta menor a 0,15 veces la respuesta del pico principal obtenido con la *Solución estándar C* (0,045 %).

Límite de metales pesados <590>

Método IV. Preparar la *Solución muestra* disolviendo 5 g de Mesna en agua libre de dióxido de carbono y completando a 50 ml con el mismo solvente. Preparar la *Solución estándar* empleando la *Solución estándar de plomo (1 ppm)*. No más de 10 ppm.

Límite de cloruro

Solución estándar - Emplear una mezcla de 10 ml de *Solución de cloruro (5 ppm)* (SL) y 5 ml de agua.

Solución muestra - Pesar exactamente alrededor de 1 g de Mesna, transferir a un matraz aforado de 5 ml, disolver en agua libre de dióxido de carbono y completar a volumen con el mismo solvente. Diluir 1,0 ml de esta solución a 15 ml con agua.

Procedimiento - A 15 ml de *Solución muestra* agregar 1 ml de ácido nítrico al 12,5 % y transferir a un tubo de Nessler conteniendo 1 ml de nitrato de plata (SR) [NOTA: mantener esta solución al abrigo de la luz.] Proceder del mismo modo con un control preparado a partir de 5 ml de agua y 10 ml de *Solución de cloruro (5 ppm)* (SL) y examinar los tubos lateralmente sobre fondo negro. Dejar reposar 5 minutos al abrigo de la luz: la opalescencia de la *Solución muestra* no debe ser más intensa que la del control (250 ppm).

Límite de sulfato

Solución muestra - Disolver 1,5 g de Mesna en agua libre de dióxido de carbono y completar a 50 ml con el mismo solvente.

Procedimiento - A 1,5 ml de *Solución de sulfato (10 ppm)* (SL) agregar 1 ml de solución de cloruro de bario al 25 %, agitar y dejar reposar durante 1 minuto. Agregar 15 ml de *Solución muestra* y 0,5 ml de ácido acético. Proceder del mismo modo con un control preparado a partir de 15 ml de *Solución de sulfato (10 ppm)* (SL). Luego de 5 minutos, si la *Solución muestra* presenta opalescencia, esta no debe ser más intensa que la del control (300 ppm).

Límite de edetato disódico

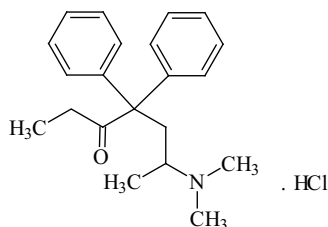
Disolver 4,0 g de Mesna en 90 ml de agua y ajustar a pH 4,5 con ácido clorhídrico 0,1 M. Agregar 10 ml de solución reguladora de acetato de pH 4,5 y 50 ml de 2-propanol. Agregar 2 ml de una solución de ditizona en 2-propanol de aproximadamente 25 mg por ml. Titular con sulfato de cinc 0,01 M hasta que la solución vire del gris azulado al rosa. Cada ml de sulfato de

cinc 0,01 M equivale a 3,72 mg de $C_{10}H_{14}N_2Na_2O_8 \cdot H_2O$. El límite no debe ser mayor de 500 ppm.

VALORACIÓN

Pesar exactamente alrededor de 120 mg de Mesna y disolver en 10 ml de agua. Agregar 10 ml de ácido sulfúrico 1 N (SV) y 10 ml de iodo 0,1 N (SV). Titular con tiosulfato de sodio 0,1 N (SV), agregando 1 ml de almidón (SR) cerca del punto final. Cada ml de tiosulfato de sodio 0,1 N equivale a 16,42 mg de $C_2H_5NaO_3S_2$.

METADONA, CLORHIDRATO DE



$C_{21}H_{27}NO \cdot HCl$ PM: 345,9 1095-90-5

Definición - Clorhidrato de Metadona es el Clorhidrato de 6-dimetilamino-4,4-difenil-3-heptanona. Debe contener no menos de 98,5 por ciento y no más de 100,5 por ciento de $C_{21}H_{27}NO \cdot HCl$, calculado sobre la sustancia seca y debe cumplir con las siguientes especificaciones.

Caracteres generales - Cristales blancos o polvo cristalino blanco. Fácilmente soluble en alcohol y cloroformo; soluble en agua; prácticamente insoluble en éter y glicerina.

Sustancias de referencia - Clorhidrato de Metadona SR-FA. Clorhidrato de Imipramina SR-FA. Clorhidrato de Ciclobenzaprina SR-FA.

CONSERVACIÓN

En envases inactivos herméticos, a temperatura ambiente.

ENSAYOS

Identificación

A - Absorción infrarroja <460>. *En fase sólida.*

B - Una solución de Clorhidrato de Metadona debe responder a los ensayos para *Cloruro* <410>.

Determinación del pH <250>

Entre 4,5 y 6,5, determinado sobre una solución 1,0 %.

Determinación del residuo de ignición <270>

No más de 0,1 %.

Sustancias relacionadas

Sistema cromatográfico - Emplear un equipo para cromatografía de gases con un detector de ionización a la llama, un inyector de flujo dividido 1:100 y una columna de sílica fundida de 50 m x 0,32 mm con fase estacionaria constituida por poli(dimetil)(difenil)siloxano de 1,05 μ m de espesor. Mantener el inyector y el detector a 200 y 250 °C, respectivamente. Aumentar la temperatura

de la columna de 150 a 250 °C, a razón de 25 °C por minuto y mantener a esta temperatura durante 31 minutos. Emplear helio como gas transportador con un caudal de 1,2 ml por minuto.

Solución muestra - Disolver 10 mg de Clorhidrato de Metadona en 10 ml de metanol.

Solución estándar - Diluir 1,0 ml de la *Solución muestra* a 10,0 ml con metanol. Diluir 1,0 ml de la solución anterior a 100,0 ml con metanol.

Solución de resolución - Disolver 5 mg de Clorhidrato de Imipramina SR-FA y 5 mg de Clorhidrato de Ciclobenzaprina SR-FA en 100,0 ml de metanol.

Aptitud del sistema - Cromatografiar la *Solución de resolución* según se indica en *Procedimiento*: la resolución *R* entre los picos de imipramina y ciclobenzaprina no debe ser menor de 3,0.

Procedimiento - Inyectar por separado en el cromatógrafo volúmenes iguales (aproximadamente 2 μ l) de la *Solución muestra* y la *Solución estándar*. Registrar los cromatogramas durante aproximadamente 1,5 veces el tiempo de retención del pico de metadona y medir las respuestas de todos los picos. Identificar los picos que se observen en la *Solución muestra* según los tiempos de retención relativos indicados en la siguiente tabla:

Sustancia	trr
Difenilacetoniitrilo (impureza E)	0,44
(3RS)-4-(dimetilamino)-3-metil-2,2-difenilbutanonitrilo (impureza C. Isodidiavalo)	0,81
(4RS)-4-(dimetilamino)-2,2-difenilbutanonitrilo (impureza B. Didiavalo)	0,89
(5RS)-6-(dimetilamino)-5-metil-4,4-difenilhexan-3-ona (impureza D. Isometadona)	0,98
Metadona	1,00
(2RS)-4-imino-N,N,2-trimetil-3,3-difenilhexan-1-amina (impureza A. Isometadona ketimina)	1,14
Imipramina	1,19
Ciclobenzaprina	1,24

En el cromatograma obtenido a partir de la *Solución muestra*, ningún pico con un tiempo de retención relativo correspondiente con los indicados en *Tabla* debe ser mayor a la respuesta del pico principal obtenido con la *Solución estándar* (0,1 %). Ningún otro pico individual obtenido a partir de la *Solución muestra* debe ser mayor a la respuesta del pico principal obtenido con la *Solución estándar* (0,1 %). La suma de todos los picos, a excepción del pico principal obtenido con

la *Solución muestra*, debe ser mayor a tres veces la respuesta del pico principal obtenido con la *Solución estándar* (0,3 %). Ignorar cualquier pico con una respuesta inferior a 0,5 veces la respuesta del pico principal obtenido con la *Solución estándar* (0,05 %).

Impurezas comunes <510>

Solución muestra y *Solución estándar*: emplear alcohol como solvente.

Fase móvil: metanol e hidróxido de amonio (100:1,5).

Revelador: 3.

La suma de las intensidades de todas las manchas secundarias obtenidas a partir de la *Solución muestra* no debe ser mayor de 1,0 %.

Pérdida por secado <680>

Secar 500 mg a 105 °C durante 1 hora: no debe perder más de 0,3 % de su peso.

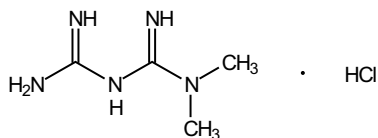
Impurezas orgánicas volátiles <520>

Método I.

VALORACIÓN

Pesar exactamente alrededor de 300 mg de Clorhidrato de Metadona, disolver en una mezcla de 10 ml de ácido acético glacial y 10 ml de acetato mercurico (SR), y calentar suavemente si fuera necesario para lograr la disolución. Enfriar hasta temperatura ambiente, agregar 10 ml de dioxano, luego agregar cristal violeta (SR) y titular de inmediato con ácido perclórico 0,1 N (SV). Realizar una determinación con un blanco y hacer las correcciones necesarias (ver 780. *Volumetría*). Cada ml de ácido perclórico 0,1 N equivale a 34,59 mg de $C_{21}H_{27}NO \cdot HCl$.

METFORMINA, CLORHIDRATO DE



$C_4H_{11}N_5 \cdot HCl$ PM: 165,6 1115-70-4

Definición - Clorhidrato de Metformina es Clorhidrato de 1,1-dimetilbiguanida. Debe contener no menos de 98,5 por ciento y no más de 101,0 por ciento de $C_4H_{11}N_5 \cdot HCl$, calculado sobre la sustancia seca y debe cumplir con las siguientes especificaciones.

Caracteres generales - Cristales blancos. Fácilmente soluble en agua; poco soluble en alcohol; prácticamente insoluble en acetona y cloruro de metileno.

Sustancia de referencia - Clorhidrato de Metformina SR-FA.

CONSERVACIÓN

En envases bien cerrados.

ENSAYOS

Identificación

A - Absorción infrarroja <460>. *En fase sólida.*

B - Aplicar la siguiente técnica cromatográfica.

Fase estacionaria - Emplear una placa para cromatografía en capa delgada (ver. 100. *Cromatografía*) recubierta con gel de sílice para cromatografía de 0,25 mm de espesor.

Fase móvil - Emplear la capa superior de una mezcla de agua, butanol y ácido acético glacial (50:40:10).

Solución estándar - Pesar exactamente alrededor de 20 mg de Clorhidrato de Metformina SR-FA, transferir a un matraz aforado de 5 ml, completar a volumen con agua y mezclar.

Solución muestra - Pesar exactamente alrededor de 20 mg de Clorhidrato de Metformina, transferir a un matraz aforado de 5 ml, completar a volumen con agua y mezclar.

Revelador - [NOTA: preparar esta solución 20 minutos antes de usar]. Emplear una mezcla de volúmenes iguales de una solución de nitroferricianuro de sodio al 10 %, una solución de ferricianuro de potasio al 10 % y una solución de hidróxido de sodio al 10 %.

Procedimiento - Aplicar por separado sobre la placa 5 μ l de la *Solución muestra* y 5 μ l de la *Solución estándar*. Dejar secar las aplicaciones y desarrollar los cromatogramas hasta que el frente del solvente haya recorrido aproximadamente tres cuartas partes de la longitud de la placa. Retirar la placa de la cámara, marcar el frente del solvente, secar entre 100 y 105 °C durante 15 minutos y pulverizar sobre la placa con *Revelador*: la mancha principal en el cromatograma obtenido a partir de la *Solución muestra* se debe corresponder en valor de R_f , color y tamaño a la mancha principal obtenida con la *Solución estándar*.

C - Una solución de Clorhidrato de Metformina debe responder a los ensayos para *Cloruro* <560>.

Sustancias relacionadas

Sistema cromatográfico - Emplear un equipo para cromatografía de líquidos con un detector ultravioleta ajustado a 218 nm y una columna de 25 cm \times 4,6 mm con fase estacionaria constituida por gel de sílice poroso e irregular al que se han enlazado químicamente grupos ácido bencenosulfónico de 10 μ m o una columna de 11 cm \times 4,7 mm con fase estacionaria constituida por gel de sílice poroso y uniforme al que se han enlazado químicamente grupos ácido bencenosulfónico de 5 μ m. El caudal debe ser aproximadamente 1,0 ml por minuto.

Fase móvil - Emplear una solución de fosfato monobásico de amonio al 1,7 % ajustada a pH 3,0 con ácido fosfórico. Filtrar y desgasificar. Hacer los ajustes necesarios (ver *Aptitud del sistema* en 100. *Cromatografía*).

Solución estándar - Pesar exactamente alrededor de 20 mg de cianoguanidina, transferir a un matraz aforado de 100 ml, completar a volumen con agua y mezclar. Transferir 1,0 ml de esta solución a un matraz aforado de 200 ml, completar a volumen con *Fase móvil* y mezclar.

Solución muestra - Pesar exactamente alrededor de 500 mg de Clorhidrato de Metformina, transferir a un matraz aforado de 100 ml, completar a volumen con *Fase móvil* y mezclar.

Solución muestra diluida - Transferir 1,0 ml de *Solución muestra* a un matraz aforado de 50 ml, completar a volumen con *Fase móvil* y mezclar. Transferir 1,0 ml de esta solución a un matraz aforado de 20 ml, completar a volumen con *Fase móvil* y mezclar.

Solución de resolución - Pesar exactamente alrededor de 10 mg de melamina, transferir a un matraz aforado de 100 ml y disolver en 90 ml de agua. Agregar 5,0 ml de *Solución muestra* y completar a volumen con agua. Transferir 1,0 ml de esta solu-

ción a un matraz aforado de 50 ml, completar a volumen con *Fase móvil* y mezclar.

Aptitud del sistema (ver 100. *Cromatografía*) - Cromatografiar la *Solución de resolución* y registrar las respuestas de los picos según se indica en *Procedimiento*: la resolución *R* entre los picos de melamina y clorhidrato de metformina no debe ser menor de 10.

Procedimiento - Inyectar por separado en el cromatógrafo volúmenes iguales (aproximadamente 20 µl) de la *Solución estándar*, la *Solución muestra* y la *Solución muestra diluida*, registrar los cromatogramas durante dos veces el tiempo de retención del clorhidrato de metformina y medir las respuestas de todos los picos. El pico correspondiente a cianoguanidina en el cromatograma obtenido a partir de la *Solución muestra* no debe ser mayor al correspondiente en el cromatograma obtenido con la *Solución estándar* (0,02 %). A excepción del pico principal y del pico correspondiente a cianoguanidina, la respuesta de cualquier pico no debe ser mayor que la respuesta del pico principal obtenida con la *Solución muestra diluida* (0,1 %).

Límite de metales pesados <590>

Método I. No más de 0,001 %.

Pérdida por secado <680>

Secar en estufa de 100 a 105 °C durante 5 horas: no debe perder más de 0,5 % de su peso.

Determinación del residuo de ignición <270>

No más de 0,1 %.

VALORACIÓN

[NOTA: para evitar el sobrecalentamiento en el medio de reacción, homogeneizar completamente y detener la valoración inmediatamente después de haber alcanzado el punto final].

Pesar exactamente alrededor de 60 mg de Clorhidrato de Metformina y disolver en 4 ml de ácido fórmico anhidro. Agregar 50 ml de anhídrido acético y titular con ácido perclórico 0,1 N (SV), determinando el punto final potenciométricamente. Realizar una determinación con un blanco y hacer las correcciones necesarias (ver 780. *Volumetría*). Cada ml de ácido perclórico 0,1 N equivale a 8,28 mg de $C_4H_11N_5 \cdot HCl$.

METILCELULOSA

9004-67-5

Definición - Metilcelulosa es el Éter metílico de la celulosa. Debe contener no menos de 26,0 por ciento y no más de 33,0 por ciento de grupos metoxilos (-OCH₃), calculado sobre la sustancia seca y debe cumplir con las siguientes especificaciones.

Caracteres generales - Polvo o gránulos blancos, blanco-amarillentos o blanco-grisáceos. Higroscópico luego de secado. Prácticamente insoluble en acetona, agua caliente, alcohol, éter y tolueno. Se disuelve en agua fría dando soluciones coloidales.

CONSERVACIÓN

En envases bien cerrados.

ENSAYOS

Identificación

A - Debe cumplir con el ensayo de *Identificación A* en *Hidroxipropilmetilcelulosa*.

B - Debe cumplir con el ensayo de *Identificación B* en *Hidroxipropilmetilcelulosa*.

C - A 0,2 ml de la solución obtenida en *Identificación B*, agregar 9 ml de ácido sulfúrico diluido (9 en 10), agitar y calentar a baño de agua durante exactamente 3 minutos. Inmediatamente enfriar en un baño de hielo, agregar cuidadosamente 0,6 ml de una solución preparada disolviendo 2 g de ninhidrina en 1 litro de una mezcla de butanol y ácido acético diluido (95:5). Agitar y dejar reposar a 25 °C: se debe desarrollar inmediatamente un color rojo que no cambia a púrpura durante los siguientes 100 minutos.

D - Debe cumplir con el ensayo de *Identificación D* en *Hidroxipropilmetilcelulosa*.

E - Debe cumplir con el ensayo de *Identificación E* en *Hidroxipropilmetilcelulosa*.

Determinación de la viscosidad <190>

Debe cumplir con los requisitos cuando se ensaya según se indica en 190. *Determinación de la viscosidad* en *Hidroxipropilmetilcelulosa*, excepto que el baño de agua debe equilibrarse a una temperatura por debajo de 5 °C.

Determinación del pH <250>

Debe cumplir con los requisitos cuando se ensaya según se indica en 250. *Determinación del pH*, en *Hidroxipropilmetilcelulosa*.

Límite de metales pesados <590>

Debe cumplir con los requisitos cuando se ensaya según se indica en 590. *Límite de metales pesados* en *Hidroxipropilmetilcelulosa*.

Determinación del residuo de ignición <270>

No más de 1,5 %, determinado a 600 ± 50 °C.

Pérdida por secado <680>

Secar a 105 °C durante 1 hora: no debe perder más de 5,0 % de su peso.

VALORACIÓN

Sistema cromatográfico, Recipiente de reacción, Estufa y Solución de estándar interno - Proceder según se indica en *Valoración* en *Hidroxipropilmetilcelulosa*.

Preparación estándar - Transferir entre 60 y 100 mg de ácido adípico, 2,0 ml de *Solución del estándar interno* y 2,0 ml de ácido iodhídrico al 57 % a un *Recipiente de reacción*, tapar, sellar y pesar exactamente. Agregar 45 µl de ioduro de metilo a través del septo con una jeringa y volver a pesar exactamente. Agitar el *Recipiente de reacción* y emplear la fase superior como *Preparación estándar*.

Preparación muestra - Pesar exactamente alrededor de 65 mg de Metilcelulosa, transferir a un *Recipiente de reacción*, agregar entre 60 y 100 mg de ácido adípico, 2,0 ml de *Solución del estándar interno* y 2,0 ml de ácido iodhídrico al 57 %, tapar inmediatamente, sellar y pesar exactamente. Mezclar el contenido del *Recipiente de reacción* calentando en la *Estufa* a 130 ± 2 °C durante 60 minutos. [NOTA: si no se emplea agitación mecánica o magnética, agitar bien el *Recipiente de reacción* a intervalos de 5 minutos durante los primeros 30 minutos del calentamiento]. Dejar enfriar y pesar nuevamente. Si la pérdida de peso es menor a 0,50 % del contenido, emplear la fase superior como *Preparación muestra*.

Aptitud del sistema (ver 100. *Cromatografía*) - Cromatografiar la *Preparación estándar* y registrar las respuestas de los picos según se indica en *Procedimiento*: ajustar la velocidad de flujo del gas transportador de manera que el tiempo de retención del estándar interno sea aproximadamente 10 minutos. El ensayo solo es válido si los picos de ioduro de metilo y del estándar interno se resuelven completamente y si el tiempo de retención para ioduro de metilo es menor al tiempo de retención para el estándar interno.

Procedimiento - Inyectar por separado en el cromatógrafo volúmenes iguales (entre 1 y 2 µl) de la *Preparación estándar* y la *Preparación muestra*, registrar los cromatogramas y medir las respuestas de los picos principales. Calcular el porcentaje de grupos metoxilos en la porción de Metilcelulosa en ensayo por la fórmula siguiente:

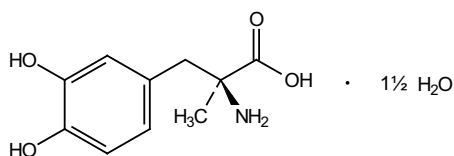
$$21,864 \left(\frac{R_M P_E}{R_E P_M} \right)$$

en la cual P_M es el peso en mg de la *Preparación muestra*, calculado sobre la sustancia seca, P_E es el peso en mg de yoduro de metilo en la *Preparación estándar*, y R_M y R_E son las respuestas de los picos de yoduro de metilo, con respecto al estándar interno, obtenidos a partir de la *Preparación muestra* y la *Preparación estándar*, respectivamente.

ROTULADO

Indicar en el rótulo la viscosidad nominal en mPa.s.

METILDOPA



$C_{10}H_{13}NO_4 \cdot 1\frac{1}{2}H_2O$ PM: 238,2 41372-08-1
Anhidro PM: 211,2 555-30-6

Definición - Metildopa es 3-Hidroxi- α -metil-L-tirosina, sesquihidrato. Debe contener no menos de 98,0 por ciento y no más de 101,0 por ciento de $C_{10}H_{13}NO_4$, calculado sobre la sustancia anhidra.

Caracteres generales - Polvo fino blanco o blanco-amarillento, inodoro. Muy soluble en ácido clorhídrico 3 N; moderadamente soluble en agua; poco soluble en alcohol; prácticamente insoluble en éter y cloroformo.

Sustancias de referencia - Metildopa SR-FA.
3-O-Metilmethylmetildopa SR-FA.

CONSERVACIÓN

En envases inactivos de cierre perfecto.

ENSAYOS

Identificación

A - Absorción infrarroja <460>. *En suspensión.*

B - Absorción ultravioleta <470>

Solvente: ácido clorhídrico 0,1 N.

Concentración: 40 μ g por ml.

Las absorbancias a 280 nm, calculadas sobre la sustancia anhidra, no deben diferir en más de 3,0 %.

C - A 10 mg de Metildopa agregar 0,15 ml de una solución de ninhidrina en ácido sulfúrico 1 en 250: se debe producir un color púrpura oscuro en un periodo comprendido entre 5 y 10 minutos. Agregar 0,15 ml de agua: el color se debe tornar amarillo-pardusco claro.

Determinación de la rotación óptica <170>

Rotación específica: Entre -25° y -28° .

Solución muestra: 44 mg por ml, en una solución de cloruro de aluminio en agua 2 en 3, previamente tratada con carbón activado, filtrada y ajustada a pH 1,5 con hidróxido de sodio 0,25 N.

Acidez

Disolver 1,0 g de Metildopa en agua libre de dióxido de carbono, con ayuda de calor. Agregar 1 gota de rojo de metilo (SR). Titular con hidróxido de sodio 0,10 N hasta punto final de color amarillo: no deben consumirse más de 0,50 ml.

Determinación de agua <120>

Titulación volumétrica directa. Entre 10,0 y 13,0 %.

Límite de 3-O-metilmethylmetildopa

Fase estacionaria - Emplear una placa para cromatografía en capa delgada (ver 100. *Cromatografía*) recubierta con celulosa de grado apropiado, de 250 μ m de espesor, previamente lavada con *Fase móvil*.

Fase móvil - Alcohol butílico, agua y ácido acético glacial (65:25:15). [NOTA: preparar esta mezcla en el día de su uso.]

Solución estándar - Transferir 5,0 mg de 3-O-Metildopa SR-FA a un matraz aforado de 50 ml, disolver y completar a volumen con metanol para obtener una solución de aproximadamente 100 μ g por ml.

Solución muestra - Transferir 100 mg de Metildopa a un matraz aforado de 10 ml, disolver y completar a volumen con metanol.

Revelador 1 - [NOTA: preparar todas las soluciones en el momento de su uso]. Disolver 300 mg de *p*-nitroanilina en 100 ml de ácido clorhídrico 10 N (*Solución A*). Disolver 2,5 g de nitrito de sodio en 50 ml de agua (*Solución B*). Mezclar 90 ml de *Solución A* y 10 ml de *Solución B*.

Revelador 2 - Disolver 25 g de carbonato de sodio en 100 ml de agua y mezclar.

Procedimiento - Lavar la placa colocándola en una cámara que debe contener *Fase móvil* y dejando que el solvente ascienda hasta el borde superior. Secar con la ayuda de una corriente de aire seco. Aplicar por separado sobre la placa 20 μ l de la *Solución muestra* en dos porciones de 10 μ l y 10 μ l de la *Solución estándar*. Dejar secar las aplicaciones y desarrollar los cromatogramas hasta que el frente del solvente haya recorrido aproximadamente tres cuartas partes de la longitud de la placa. Retirar la placa de la cámara, marcar el frente del solvente y secar con la ayuda de una corriente de aire seco (no se debe percibir olor a ácido acético). Colocar la placa en posición vertical y pulverizar uniformemente con *Revelador 1*. Colocar la placa en posición horizontal y secar, tan completamente como sea posible, con la ayuda de una corriente de aire seco caliente (no se debe percibir olor a ácido clorhídrico). Colocar la placa en posición vertical y pulverizar uniformemente con *Revelador 2*. La mancha principal obtenida a partir del cromatograma de la *Solución muestra* debe ser de color negro sobre un fondo rosa pálido o anaranjado con un valor de R_f de aproximadamente 0,50; la mancha principal obtenida a partir de la *Solución estándar* correspondiente a 3-O-metilmethylmetildopa debe ser oscura sobre un fondo similar al anterior con un

valor de R_f de aproximadamente 0,65. La mancha correspondiente a 3-*O*-metilmetildopa en el cromatograma obtenido a partir de la *Solución muestra* no debe ser mayor en tamaño e intensidad a la mancha principal obtenida con la *Solución estándar* (0,5 %).

Determinación del residuo de ignición <270>

No más de 0,1 %.

Límites de metales pesados <590>

Método II. No más de 0,001 %.

Impurezas orgánicas volátiles <520>

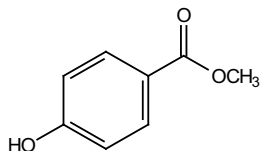
Método III.

Solvente: dimetilsulfóxido.

VALORACIÓN

Pesar exactamente alrededor de 200 mg de Metildopa y disolver en 25 ml de ácido acético glacial, calentando suavemente. Enfriar a temperatura ambiente y agregar 0,1 ml de cristal violeta (SR) y 50 ml de acetonitrilo. Titular con ácido perclórico 0,1 N (SV) hasta punto final de color azul. Realizar una determinación con un blanco y hacer las correcciones necesarias (ver 780. *Volumetría*). Cada ml de ácido perclórico 0,1 N equivale a 21,12 mg de $C_{10}H_{13}NO_4$.

METILPARABENO



C₈H₈O₃

PM: 152,2

99-76-3

Sinonimia - Nipagin M.

Definición - Metilparabeno es el Éster metílico del ácido 4-hidroxibenzoico. Debe contener no menos de 99,0 por ciento y no más de 100,5 por ciento de C₈H₈O₃ y debe cumplir con las siguientes especificaciones.

Caracteres generales - Polvo cristalino blanco o cristales incoloros. Fácilmente soluble en alcohol y metanol; poco soluble en agua.

Sustancia de referencia - Metilparabeno SR-FA.

CONSERVACIÓN

En envases bien cerrados.

ENSAYOS

Identificación

A - Absorción infrarroja <460>. *En suspensión.*

B - Examinar los cromatogramas obtenidos en *Pureza cromatográfica*. La mancha principal en el cromatograma obtenido a partir de la *Solución muestra B* se debe corresponder en tamaño y valor de *R_f* a la mancha principal obtenida con la *Solución estándar B*.

Color de la solución

Solución muestra - Disolver 1,0 g de Metilparabeno en alcohol, diluir a 10 ml con el mismo solvente y mezclar.

Solución de comparación - Transferir 2,4 ml de cloruro férrico (SC), 1,0 ml de cloruro cobaltoso (SC) y 0,4 ml de sulfato cúprico (SC) a un matraz aforado de 10 ml y completar a volumen con ácido clorhídrico 0,3 N. [NOTA: preparar esta solución en el momento de su uso]. Transferir 5 ml de esta solución a un matraz aforado de 100 ml y completar a volumen con ácido clorhídrico 0,3 N.

Procedimiento - Examinar la *Solución muestra* y la *Solución de comparación* en tubos de Nessler contra una superficie blanca. La *Solución muestra* debe ser transparente y no debe ser más intensamente coloreada que la *Solución de comparación*.

Acidez

Disolver 1 g de Metilparabeno en alcohol, diluir a 10 ml con el mismo solvente y mezclar. A 2 ml de esta solución, agregar 3 ml de alcohol, 5 ml de agua libre de dióxido de carbono y 0,1 ml de verde de bromocresol (SR) y titular con hidróxido de sodio 0,10 N: no se debe consumir más de 0,1 ml para producir color azul.

Determinación del residuo de ignición <270>

No más de 0,1 %.

Pureza cromatográfica

Fase estacionaria - Emplear una placa para cromatografía en capa delgada (ver 100. *Cromatografía*), recubierta con gel de sílice octadecilsilanzado para cromatografía, con indicador de fluorescencia, de 0,25 mm de espesor.

Fase móvil - Metanol, agua y ácido acético glacial (70:30:1).

Solución muestra A - Preparar una solución de Metilparabeno en acetona que contenga 10 mg por ml.

Solución muestra B - Transferir 1,0 ml de *Solución muestra A* a un matraz aforado de 10 ml, completar a volumen con acetona y mezclar.

Soluciones estándar A - Transferir 0,5 ml de *Solución muestra A* a un matraz aforado de 100 ml, completar a volumen con acetona y mezclar.

Solución estándar B - Pesar exactamente alrededor de 10 mg de Metilparabeno SR-FA, transferir a un matraz aforado de 10 ml, completar a volumen con acetona y mezclar.

Solución estándar C - Pesar exactamente alrededor de 10 mg de *Etilparabeno*, transferir a un matraz aforado de 10 ml, agregar 1 ml de *Solución muestra A*, completar a volumen con acetona y mezclar.

Procedimiento - Aplicar por separado sobre la placa 2 µl de las *Soluciones muestra A* y *B*; 2 µl de las *Soluciones estándar A*, *B* y *C*. Dejar secar las aplicaciones y desarrollar los cromatogramas hasta que el frente del solvente haya recorrido aproximadamente tres cuartas partes de la longitud de la placa. Retirar la placa de la cámara, marcar el frente del solvente y dejar secar. Examinar bajo luz ultravioleta a 254 nm. En el cromatograma obtenido con la *Solución muestra A*, ninguna mancha secundaria debe ser mayor en tamaño e intensidad a la mancha principal obtenida con la *Solución estándar A* (0,5 %). El ensayo sólo es válido si el cromatograma obtenido con la *Solución estándar C* presenta dos manchas completamente separadas.

Determinación del punto de fusión <260>

Entre 125 y 128 °C.

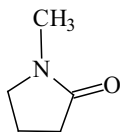
Impurezas orgánicas volátiles <520>

Método II.

VALORACIÓN

Pesar exactamente alrededor de 1 g de Metilparabeno, transferir a un recipiente adecuado, agregar 20,0 ml de hidróxido de sodio 1 N (SV) y calentar a 70 °C durante 1 hora. Enfriar rápidamente en un baño de hielo. Titular a temperatura ambiente el exceso de hidróxido de sodio con ácido sulfúrico 1 N (SV), continuando la titulación hasta el segundo punto de inflexión y determinar el punto final potenciométricamente. Realizar una determinación con un blanco y hacer las correcciones necesarias (ver *Titulación residual* en 780. *Volumetría*). Cada ml de hidróxido de sodio 1 N equivale a 152,2 mg de $C_8H_8O_3$.

N-METILPIRROLIDONA



C₅H₉NO

PM: 99,1

872-50-4

Definición - N-Metilpirrolidona es 1-Metil-2-pirrolidinona y debe cumplir con las siguientes especificaciones.

Caracteres generales - Líquido transparente incoloro. Ebulle alrededor de 204 °C. Miscible con agua y alcohol. Densidad relativa aproximadamente 1,034. Índice de refracción aproximadamente 1,469.

CONSERVACIÓN

En envases inactivos bien cerrados.

ENSAYOS

Identificación

Absorción infrarroja <460>. Proceder según se indica en *Identificación por medio de espectros de referencia*.

Alcalinidad

Disolver 50 ml de N-Metilpirrolidona en 50 ml de agua previamente ajustada con hidróxido de potasio 0,02 M o ácido clorhídrico 0,02 M hasta obtener coloración amarilla empleando 0,5 ml azul de bromotímol (SR1) como indicador. Titular con ácido clorhídrico 0,02 M: no debe consumir más de 8 ml de ácido clorhídrico 0,02 M para obtener la coloración amarilla inicial.

Sustancias relacionadas

Sistema cromatográfico - Emplear un equipo para cromatografía de gases con un detector de ionización a la llama y una columna de vidrio de 30 m × 0,32 mm recubierta con una película de 5 µm de una fase estacionaria constituida por polidimetilsiloxano. Mantener el inyector y el detector aproximadamente a 280 °C y programar la temperatura de la columna según se indica a continuación:

Tiempo (minutos)	Temperatura (°C)
0	100
0 - 23,3	100 → 170
23,3 - 53	170

Se debe emplear nitrógeno como gas transportador y la velocidad lineal debe ser aproximadamente 20 cm por segundo.

Solución muestra - Emplear N-Metilpirrolidona.

Solución estándar - A 1 ml de

N-Metilpirrolidona, agregar 1 ml de 2-pirrolidona y diluir con cloruro de metileno a 20 ml.

Aptitud del sistema (ver 100. *Cromatografía*)- Cromatografiar la *Solución estándar* según se indica en *Procedimiento*: la resolución *R* entre los picos de N-metilpirrolidona y 2-pirrolidona no debe ser menor de 2,0.

Procedimiento - Inyectar por separado en el cromatógrafo volúmenes iguales (aproximadamente 1 µl) de la *Solución muestra* y de la *Solución estándar*, registrar los cromatogramas y medir las respuestas de todos los picos: la suma de las respuestas de todos los picos correspondientes a impurezas en el cromatograma obtenido a partir de la *Solución muestra* no debe ser mayor de 0,3 % y ningún pico correspondiente a impurezas debe ser mayor de 0,1 %. Ignorar cualquier pico con una respuesta menor de 0,02 %.

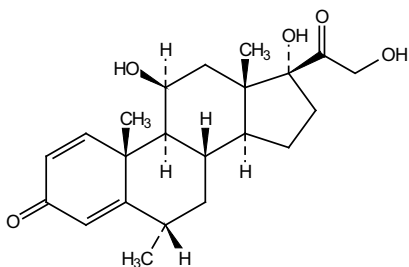
Límite de metales pesados <590>

Método IV. Disolver 4 g de N-Metilpirrolidona en agua y diluir a 20 ml con el mismo solvente. Emplear 12 ml de esta solución como *Solución muestra* y preparar la *Solución estándar* empleando *Solución estándar de plomo* (2 ppm). El límite es 10 ppm.

Determinación de agua <120>

No más de 0,1 %.

METILPREDNISOLONA



$C_{22}H_{30}O_5$

PM: 374,5

83-43-2

Definición - Metilprednisolona es (6 α ,11 β)-11,17,21-trihidroxi-6-metilpregna-1,4-dieno-3,20-diona. Debe contener no menos de 97,0 por ciento y no más de 103,0 por ciento de $C_{22}H_{30}O_5$, calculado sobre la sustancia seca y debe cumplir con las siguientes especificaciones.

Caracteres generales - Polvo cristalino blanco o casi blanco. Inodoro. Funde aproximadamente a 240 °C, con descomposición parcial. Moderadamente soluble en alcohol, dioxano y metanol; poco soluble en acetona y cloroformo; muy poco soluble en éter; prácticamente insoluble en agua.

Presenta polimorfismo.

Sustancia de referencia - Metilprednisolona SR-FA.

CONSERVACIÓN

En envases inactivos de cierre perfecto.

ENSAYOS

Identificación

A - Absorción infrarroja <460>. *En fase sólida.*

B - Absorción ultravioleta <470>

Solvente: alcohol.

Concentración: 10 μ g por ml.

Las absorbancias a 243 nm, calculadas sobre la sustancia seca, no deben diferir en más de 3,0 %.

C - Disolver aproximadamente 5 mg de Metilprednisolona en 2 ml de ácido sulfúrico: se debe producir color rojo.

Determinación de la rotación óptica <170>

Rotación específica: Entre +79° y +86°.

Solución muestra: 5 mg por ml, en dioxano.

Pérdida por secado <680>

Secar a 105 °C durante 3 horas: no debe perder más de 1,0 % de su peso.

Determinación del residuo de ignición <270>

No más de 0,2 %.

Pureza cromatográfica

Sistema cromatográfico - Emplear un equipo para cromatografía de líquidos con un detector ultravioleta ajustado a 254 nm y una columna de 20 cm \times 4,6 mm con fase estacionaria constituida por octadecilsilano químicamente unido a partículas porosas de sílice de 3 a 10 μ m de diámetro. El caudal debe ser aproximadamente 1,0 ml por minuto.

Fase móvil - Agua, tetrahydrofurano, dimetil-sulfóxido y butanol (149:40:10:1). Filtrar y desgasificar. Hacer los ajustes necesarios (ver *Aptitud del sistema* en 100. *Cromatografía*).

Diluyente - Agua, tetrahydrofurano y ácido acético glacial (72:25:3).

Solución estándar - Disolver una cantidad exactamente pesada de Metilprednisolona SR-FA en *Diluyente*. Diluir cuantitativamente y en etapas, si fuera necesario, con *Diluyente* para obtener una solución de aproximadamente 0,01 mg por ml.

Solución muestra - Transferir 25 mg de Metilprednisolona exactamente pesados a un matraz aforado de 25 ml, disolver y completar a volumen con *Diluyente* y mezclar.

Aptitud del sistema (ver 100. *Cromatografía*) - Cromatografiar la *Solución estándar* y registrar las respuestas de los picos según se indica en *Procedimiento*: la eficiencia de la columna no debe ser menor de 800 platos teóricos; la desviación estándar relativa para inyecciones repetidas no debe ser mayor de 5,0 %.

Procedimiento - Inyectar por separado en el cromatógrafo volúmenes iguales (aproximadamente 10 μ l) de la *Solución estándar* y la *Solución muestra*, registrar los cromatogramas y medir las respuestas de todos los picos. Calcular la cantidad de cada impureza individual en la porción de Metilprednisolona en ensayo, en relación la respuesta del pico principal obtenido con la *Solución estándar*. No debe contener más de 1,0 % de cualquier impureza individual y la suma de todas las impurezas no debe ser mayor de 2,0 %.

VALORACIÓN

Sistema cromatográfico - Emplear un equipo para cromatografía de líquidos con un detector ultravioleta ajustado a 254 nm y una columna de 25 cm \times 4 mm con fase estacionaria constituida por partículas porosas de sílice de 5 a 10 μ m de diámetro. El caudal debe ser aproximadamente 1,0 ml por minuto.

Fase móvil - Cloruro de *n*-butilo, cloruro de *n*-butilo saturado con agua, tetrahydrofurano, metanol y ácido acético glacial (475:475:70:35:30). Filtrar y desgasificar. Hacer los ajustes necesarios (ver *Aptitud del sistema* en 100. *Cromatografía*).

Solución del estándar interno - Disolver una can-

tidad de *Prednisona* en una solución de ácido acético glacial en cloroformo 3 en 100 para obtener una solución de aproximadamente 0,2 mg por ml.

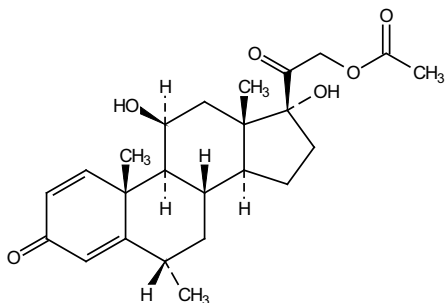
Preparación estándar - Disolver una cantidad exactamente pesada de Metilprednisolona SR-FA en *Solución del estándar interno* para obtener una solución de aproximadamente 0,2 mg por ml.

Preparación muestra - Pesar exactamente alrededor de 10 mg de Metilprednisolona y proceder según se indica en *Preparación estándar*.

Aptitud del sistema (ver 100. *Cromatografía*) - Cromatografiar la *Preparación estándar* y registrar las respuestas de los picos según se indica en *Procedimiento*: los tiempos de retención relativos deben ser aproximadamente 0,7 para prednisona y 1,0 para metilprednisolona; la resolución *R* entre los picos de metilprednisolona y del estándar interno no debe ser menor de 4,0; la desviación estándar relativa para inyecciones repetidas no debe ser mayor de 2,0 %.

Procedimiento - Inyectar por separado en el cromatógrafo volúmenes iguales (aproximadamente 10 μ l) de la *Preparación estándar* y la *Preparación muestra*, registrar los cromatogramas y medir las respuestas de los picos principales. Calcular la cantidad de $C_{22}H_{30}O_5$ en la porción de Metilprednisolona en ensayo.

METILPREDNISOLONA, ACETATO DE



$C_{24}H_{32}O_6$

PM: 416,5

53-36-1

Definición - Acetato de Metilprednisolona es 21-Acetato de (6 α -11 β)-11,17,21-trihidroxi-6-metilpregna-1,4-dieno-3,20-diona. Debe contener no menos de 97,0 por ciento y no más de 103,0 por ciento de $C_{24}H_{32}O_6$, calculado sobre la sustancia seca y debe cumplir con las siguientes especificaciones.

Caracteres generales - Polvo cristalino blanco o casi blanco. Inodoro. Funde a 225 °C, con descomposición. Soluble en dioxano; moderadamente soluble en acetona, alcohol, cloroformo y metanol; poco soluble en éter; prácticamente insoluble en agua.

Presenta polimorfismo.

Sustancia de referencia - Acetato de Metilprednisolona SR-FA.

CONSERVACIÓN

En envases inactivos de cierre perfecto.

ENSAYOS

Identificación

A - Absorción infrarroja <460>. En fase sólida.

[NOTA: si los espectros presentan diferencias, disolver porciones de la muestra y de la *Sustancia de referencia* en un mínimo volumen de acetona, evaporar hasta sequedad y repetir el ensayo sobre los residuos.]

B - Absorción ultravioleta <470>

Solvente: alcohol.

Concentración: 10 μ g por ml.

Las absorbancias a 243 nm, calculadas sobre la sustancia seca, no deben diferir en más de 3,0 %.

Determinación de la rotación óptica <170>

Rotación específica: Entre +97° y +105°.

Solución muestra: 10 mg por ml, en dioxano.

Pérdida por secado <680>

Secar a 105 °C durante 3 horas: no debe perder más de 1,0 % de su peso.

Determinación del residuo de ignición <270>

No más de 0,2 %.

Pureza cromatográfica

Sistema cromatográfico - Emplear un equipo para cromatografía de líquidos con un detector ultravioleta ajustado a 254 nm y una columna de 25 cm \times 4,6 mm con fase estacionaria constituida por octadecilsilano químicamente unido a partículas porosas de sílice de 3 a 10 μ m de diámetro. El caudal debe ser aproximadamente 1,0 ml por minuto.

Fase móvil - Agua y tetrahydrofurano (149:51). Filtrar y desgasificar. Hacer los ajustes necesarios (ver *Aptitud del sistema* en 100. *Cromatografía*)

Diluyente - Agua, tetrahydrofurano, acetonitrilo y ácido acético glacial (499:250:250:1).

Solución estándar - Disolver una cantidad exactamente pesada de Acetato de Metilprednisolona SR-FA en *Diluyente*, para obtener una solución de aproximadamente 20 μ g por ml. Sonicar y diluir cuantitativamente, si fuera necesario.

Solución muestra - Pesar exactamente alrededor de 20 mg de Acetato de Metilprednisolona, transferir a un matraz aforado de 20 ml, disolver en *Diluyente* y sonicar si fuera necesario. Completar a volumen con *Diluyente* y mezclar.

Aptitud del sistema (ver 100. *Cromatografía*) - Cromatografiar la *Solución estándar* y registrar las respuestas de los picos según se indica en *Procedimiento*: la desviación estándar relativa para inyecciones repetidas no debe ser mayor de 5,0 %.

Procedimiento - Inyectar por separado en el cromatógrafo volúmenes iguales (aproximadamente 20 μ l) de la *Solución estándar* y la *Solución muestra*, registrar los cromatogramas y medir las respuestas de los picos principales. Calcular el porcentaje de cada impureza en la porción de Acetato de Metilprednisolona en ensayo, en relación a la respuesta del pico de metilprednisolona en la *Solución estándar*. No debe contener más de 1,0 % de cualquier impureza individual y no más de 2,0 % de impurezas totales.

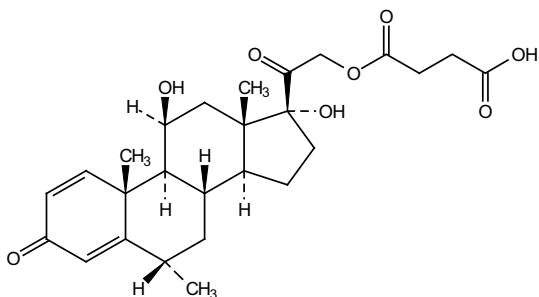
VALORACIÓN

Preparación muestra - Pesar exactamente alrededor de 100 mg de Acetato de Metilprednisolona, disolver en alcohol y diluir a 100 ml con el mismo solvente. Diluir 1 ml de esta solución a 100 ml con alcohol.

Preparación estándar - Proceder del mismo modo que con la *Preparación muestra*, pero empleando Acetato de Metilprednisolona SR-FA.

Procedimiento - Determinar la absorbancia de la *Preparación muestra* y la *Preparación estándar*, en celdas de 1 cm, a la longitud de onda de máxima absorción, aproximadamente 243 nm, con un espectrofotómetro y calcular el contenido de $C_{24}H_{32}O_6$ en la porción de Acetato de Metilprednisolona en ensayo.

METILPREDNISOLONA, HEMISUCCINATO DE



$C_{26}H_{34}O_8$

PM: 474,5

2921-57-5

Definición - Hemisuccinato de Metilprednisolona es (6 α ,11 β) 21-(3-carboxi-1-oxopropoxi)-11,17-dihidroxi-6-metilpregna-1,4-dieno-3,20-diona. Debe contener no menos de 97,0 por ciento y no más de 103,0 por ciento de $C_{26}H_{34}O_8$, calculado sobre la sustancia seca y debe cumplir con las siguientes especificaciones.

Caracteres generales - Sólido blanco o casi blanco. Inodoro. Higroscópico. Fácilmente soluble en alcohol; soluble en acetona; muy poco soluble en agua.

Sustancias de referencia - Hemisuccinato de Metilprednisolona SR-FA. Fluorometolona SR-FA.

CONSERVACIÓN

En envases de cierre perfecto.

ENSAYOS

Identificación

A - Absorción infrarroja <460>. *En suspensión.*

B - Absorción ultravioleta <470>

Solvente: alcohol.

Concentración: 20 μ g por ml.

Las absorbividades a 243 nm, calculadas sobre la sustancia seca, no deben diferir en más de 3,0 %.

Determinación de la rotación óptica <170>

Rotación específica: Entre +87° y +95°.

Solución muestra: 10 mg por ml, en dioxano.

Pérdida por secado <680>

Secar a 105 °C durante 3 horas: no debe perder más de 1,0 % de su peso.

Determinación del residuo de ignición <270>

No más de 0,2 %.

Pureza cromatográfica

Sistema cromatográfico - Emplear un equipo para cromatografía de líquidos con un detector ultravioleta ajustado a 254 nm y una columna de 20 cm \times 4,6 mm con fase estacionaria constituida por octadecilsilano químicamente unido a partículas porosas de sílice de 5 μ m de diámetro. El caudal debe ser aproximadamente 1,0 ml por minuto.

Fase móvil - Agua, tetrahidrofurano y ácido fórmico (745:255:1). Filtrar y desgasificar. Hacer los ajustes necesarios (ver *Aptitud del sistema* en 100. *Cromatografía*).

Diluyente - Agua, tetrahidrofurano, acetonitrilo y ácido acético (47:25:25:3).

Solución estándar - Disolver una cantidad exactamente pesada de Hemisuccinato de Metilprednisolona SR-FA en *Diluyente* para obtener una solución de aproximadamente 0,02 μ g por ml.

Solución muestra - Preparar una solución de Hemisuccinato de Metilprednisolona en *Diluyente* de aproximadamente 1 mg por ml. Agitar y sonicar para favorecer la disolución.

Aptitud del sistema (ver 100. *Cromatografía*) - Cromatografiar la *Solución estándar* y registrar las respuestas de los picos según se indica en *Procedimiento*: la eficiencia de la columna no debe ser menor de 5.000 platos teóricos; la desviación estándar relativa para inyecciones repetidas no debe ser mayor de 5,0 %.

Procedimiento - Inyectar por separado en el cromatógrafo volúmenes iguales (aproximadamente 20 μ l) de la *Solución estándar* y la *Solución muestra*, registrar los cromatogramas y medir las respuestas de todos los picos. Calcular el porcentaje de cada impureza en la porción de Hemisuccinato de Metilprednisolona en ensayo, en relación a la respuesta del pico de hemisuccinato de metilprednisolona obtenido con la *Solución estándar*. No debe contener más de 1,0 % de cualquier impureza individual y la suma de todas las impurezas no debe ser mayor de 2,0 %.

VALORACIÓN

Sistema cromatográfico y fase móvil - Proceder según se indica en *Valoración* en *Metilprednisolona*.

Solución del estándar interno - Disolver Fluorometolona SR-FA en tetrahidrofurano para obtener una solución de aproximadamente 6 mg por ml.

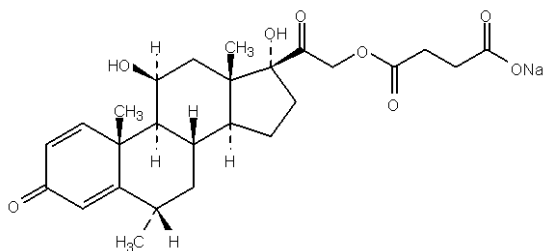
Preparación estándar - Pesar exactamente alrededor de 40 mg de Hemisuccinato de Metilprednisolona SR-FA, transferir a un matraz aforado de 100 ml. Agregar 5,0 ml de *Solución del estándar interno*. Completar a volumen con cloroformo que contenga 3 % de ácido acético glacial y mezclar hasta disolver.

Preparación muestra - Pesar exactamente alrededor de 40 mg de Hemisuccinato de Metilprednisolona y proceder según se indica en *Preparación estándar*.

Aptitud del sistema (ver 100. *Cromatografía*) - Cromatografiar la *Preparación estándar* y registrar las respuestas de los picos según se indica en *Procedimiento*: la resolución *R* entre los picos de hemisuccinato de metilprednisolona y del estándar interno no debe ser menor de 2,0; la desviación estándar relativa para inyecciones repetidas no debe ser mayor de 2,0 %.

Procedimiento - Inyectar por separado en el cromatógrafo volúmenes iguales (entre 4 y 8 μ l) de la *Preparación estándar* y la *Preparación muestra*, registrar los cromatogramas y medir las respuestas de los picos principales. Calcular la cantidad de $C_{26}H_{34}O_8$ en la porción de Hemisuccinato de Metilprednisolona en ensayo.

METILPREDNISOLONA, SUCCINATO SÓDICO DE



$C_{26}H_{33}NaO_8$ PM: 496,5 2375-03-3

Definición - Succinato Sódico de Metilprednisolona es (6 α ,11 β) 21-(3-carboxi-1-oxopropoxi)-11,17-dihidroxi-6-metilpregna-1,4-dieno-3,20-diona, sal monosódica. Debe contener no menos de 97,0 por ciento y no más de 103,0 por ciento de $C_{26}H_{33}NaO_8$, calculado sobre la sustancia seca y debe cumplir con las siguientes especificaciones.

Caracteres generales - Sólido amorfo blanco o casi blanco. Inodoro. Higroscópico. Muy soluble en agua y alcohol; muy poco soluble en acetona; insoluble en cloroformo.

Sustancia de referencia - Hemisuccinato de Metilprednisolona SR-FA.

CONSERVACIÓN

En envases inactivos de cierre perfecto.

ENSAYOS

Identificación

A - Absorción infrarroja <460>. *En suspensión*. Transferir 100 mg de Succinato Sódico de Metilprednisolona a una ampolla de decantación, disolver en 10 ml de agua, agregar 1 ml de ácido clorhídrico 3 N y extraer de inmediato con 50 ml de cloroformo. Filtrar el extracto clorofórmico a través de algodón, evaporar en un baño de vapor hasta sequedad y secar al vacío a 60 °C durante 3 horas: el espectro de absorción infrarroja de una dispersión en aceite mineral del residuo obtenido debe presentar máximos sólo a las mismas longitudes de onda que una preparación similar de Hemisuccinato de Metilprednisolona SR-FA.

B - Absorción ultravioleta <470>

Solvente: metanol.

Concentración: 20 μ g por ml.

Las absorptividades a 243 nm, calculadas sobre la sustancia seca, no deben diferir en más de 3,0 %.

C - Debe responder al ensayo a la llama para Sodio <410>.

Determinación de la rotación óptica <170>

Rotación específica: Entre +96° y +104°.

Solución muestra: 10 mg por ml, en alcohol.

Contenido de sodio

Pesar exactamente alrededor de 1,0 g de Succinato Sódico de Metilprednisolona, disolver con calentamiento suave en 75 ml de ácido acético glacial. Agregar 20 ml de dioxano, luego agregar 1 gota de cristal violeta (SR) y titular con ácido perclórico 0,1 N (SV) hasta punto final de color verde azulado. Realizar una determinación con un blanco y hacer las correcciones necesarias. Cada ml de ácido perclórico 0,1 N equivale a 2,299 mg de sodio. No debe contener menos de 4,49 % y no más de 4,77 %, calculado sobre la sustancia seca.

Pérdida por secado <680>

Secar a 105 °C durante 3 horas: no debe perder más de 3,0 % de su peso.

VALORACIÓN

Preparación estándar - Proceder según se indica en <750>. *Valoración de esteroides*, empleando Hemisuccinato de Metilprednisolona SR-FA para obtener una solución de aproximadamente 12,5 μ g por ml.

Preparación muestra - Pesar exactamente alrededor de 100 mg de Succinato Sódico de Metilprednisolona y disolver en alcohol. Diluir a 200 ml con el mismo solvente y mezclar. Transferir 5,0 ml de esta solución a un matraz aforado de 200 ml, completar a volumen con alcohol y mezclar. Transferir 20,0 ml de esta solución a un erlenmeyer de 50 ml provisto de un tapón de vidrio.

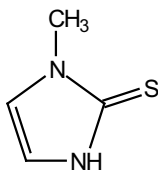
Procedimiento - A cada uno de los erlenmeyer que contengan la *Preparación muestra* y la *Preparación estándar* y a un erlenmeyer que contenga 20,0 ml de alcohol, que será empleado como blanco, agregar 2,0 ml de una solución preparada disolviendo 50 mg de azul de tetrazolio en 10 ml de alcohol y mezclar. Luego agregar a cada erlenmeyer 4,0 ml de una mezcla de alcohol e hidróxido de tetrametilamonio (SR) (9:1). Mezclar, dejar reposar en la oscuridad durante 90 minutos, agregar 1,0 ml de ácido acético glacial, mezclar y proceder según se indica en el *Procedimiento* en <750>. *Valoración de esteroides*, comenzando donde dice: "Determinar las absorbancias...". Calcular la cantidad en mg de $C_{26}H_{33}NaO_8$ en la porción de Succinato Sódico de Metilprednisolona en ensayo, por la fórmula siguiente:

$$8,37C(A_M/A_E)$$

en la cual C es la concentración de Hemisuccinato de Metilprednisolona SR-FA en la *Preparación estándar* y A_M y A_E son las absorbancias de las

soluciones de la *Preparación muestra* y la *Preparación estándar*, respectivamente.

METIMAZOL



$C_4H_6N_2S$

PM: 114,2

60-56-0

Sinonimia - Tiamazol.

Definición - Metimazol es 1,3-Dihidro-1-metil-2H-imidazol-2-tiona. Debe contener no menos de 98,0 por ciento y no más de 101,0 por ciento de $C_4H_6N_2S$, calculado sobre la sustancia seca y debe cumplir con las siguientes especificaciones.

Caracteres generales - Polvo cristalino blanco o casi blanco. Sus soluciones son prácticamente neutras frente al tornasol. Fácilmente soluble en agua, alcohol y cloroformo; poco soluble en éter.

Sustancia de referencia - Metimazol SR-FA.

CONSERVACIÓN

En envases inactínicos bien cerrados.

ENSAYOS

Identificación

A - Absorción infrarroja <460>. *En fase sólida.*

B - Una solución de Metimazol 1 en 200 debe producir un precipitado blanco con cloruro mercúrico (SR), pero no debe producir un precipitado con trinitrofenol (SR). La solución se debe colorear intensamente de azul con fosfotungstato de molibdeno (SR).

Determinación del punto de fusión <260>

Entre 143 y 146 °C.

Pérdida por secado <680>

Secar a 105 °C durante 2 horas: no debe perder más de 0,5 % de su peso.

Determinación del residuo de ignición <270>

No más de 0,1 %.

Límite de selenio <610>

No más de 0,003 %, empleando una muestra de 200 mg.

Impurezas comunes <510>

Solución muestra y Solución estándar: emplear acetato de etilo como solvente.

Fase móvil: tolueno, alcohol isopropílico e hidróxido de amonio (70:29:1), en una cámara no saturada.

Revelador: 2.

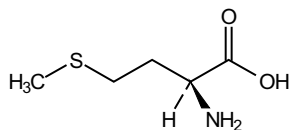
Impurezas orgánicas volátiles <520>

Método I.

VALORACIÓN

Pesar exactamente alrededor de 250 mg de Metimazol, disolver en 75 ml de agua. Agregar desde una bureta 15 ml de hidróxido de sodio 0,1 N (SV), mezclar y agregar, con agitación, aproximadamente 30 ml de nitrato de plata 0,1 N. Agregar 1 ml de azul de bromotimol (SR) y continuar la titulación con hidróxido de sodio 0,1 N (SV) hasta que se produzca un color permanente verde azulado. Realizar una determinación con un blanco y hacer las correcciones necesarias (ver 780. *Volumetría*). Cada ml de hidróxido de sodio 0,1 N equivale a 11,42 mg de $C_4H_6N_2S$.

METIONINA DL



C₅H₁₁NO₂S PM: 149,2 59-51-8

Definición - Metionina DL es (±) Ácido-2-amino-4-(metilto)butírico. Debe contener no menos de 99,0 por ciento y no más de 101,0 por ciento de C₅H₁₁NO₂S, calculado sobre la sustancia seca y debe cumplir con las siguientes especificaciones.

Caracteres generales - Polvo cristalino casi blanco o pequeñas escamas. Funde aproximadamente a 270 °C. Se disuelve en ácidos diluidos y en soluciones diluidas de hidróxidos alcalinos. Moderadamente soluble en agua; muy poco soluble en alcohol; prácticamente insoluble en éter.

Sustancia de referencia - Metionina DL SR-FA.

CONSERVACIÓN

En envases inactivos bien cerrados.

ENSAYOS

Identificación

A - Absorción infrarroja <460>. En *fase sólida*. [NOTA: secar la sustancia a 105 °C.]

B - Examinar los cromatogramas obtenidos en *Sustancias relacionadas*. La mancha principal en el cromatograma obtenido a partir de la *Solución muestra B* se debe corresponder en valor de *R_f*, tamaño e intensidad a la mancha principal obtenida con la *Solución estándar A*.

Determinación de la rotación óptica <170>

Rotación específica: Entre - 0,05° y + 0,05°.

Solución muestra: Disolver 2,50 g de Metionina DL en ácido clorhídrico 1 N y diluir a 50,0 ml con el mismo solvente.

Determinación del pH <250>

Entre 5,4 y 6,1, determinado sobre una solución de 1,0 g de Metionina DL en 50 ml de agua libre de dióxido de carbono.

Sustancias relacionadas

Fase estacionaria - Emplear una placa para cromatografía en capa delgada (ver 100. *Cromatografía*) recubierta con gel de sílice para cromatografía, que contenga aproximadamente 13 % de sulfato de calcio hemihidratado, de 0,25 mm de espesor.

Fase móvil - Butanol, ácido acético glacial y agua (60:20:20).

Solución estándar A - Transferir 20 mg de Metionina DL SR-FA a un matraz aforado de 50 ml, disolver y completar a volumen con agua.

Solución estándar B - Diluir 1,0 ml de *Solución estándar A* con agua a 10 ml.

Solución muestra A - Transferir 200 mg de Metionina DL a un matraz aforado de 10 ml, disolver y completar a volumen con agua.

Solución muestra B - Diluir 1,0 ml de *Solución muestra A* con agua a 50 ml.

Revelador - Preparar una solución de aproximadamente 2 mg de ninhidrina por ml en una mezcla de butanol y ácido acético 2 N (95:5).

Procedimiento - Aplicar por separado sobre la placa 5 µl de las *Soluciones muestra A* y *B* y 5 µl de las *Soluciones estándar A* y *B*. Dejar secar las aplicaciones y desarrollar los cromatogramas hasta que el frente del solvente haya recorrido aproximadamente tres cuartas partes de la longitud de la placa. Dejar secar y pulverizar sobre la placa con *Revelador*. Calentar la placa entre 100 y 105 °C durante 15 minutos: a excepción de la mancha principal en el cromatograma obtenido a partir de la *Solución muestra A*, ninguna mancha debe ser mayor en tamaño o intensidad a la mancha principal obtenida con la *Solución estándar B* (0,2 %).

Límite de cloruro

Solución muestra - Disolver 250 mg de Metionina DL en 35 ml de agua. Agregar 5 ml de ácido nítrico al 12,5 % y 10 ml de nitrato de plata (SR). Dejar en reposo, protegido de la luz, durante 5 minutos y filtrar.

Solución de comparación - Preparar al mismo tiempo y del mismo modo según se indica en *Solución muestra* pero empleando 10 ml de solución de cloruro (5 ppm) (SL) y 25 ml de agua.

Procedimiento - Examinar la *Solución muestra* y la *Solución de comparación* en sendos tubos de Nessler frente a un fondo negro: la opalescencia de la *Solución muestra* no debe ser más intensa que la obtenida con la *Solución de comparación* (200 ppm).

Límite de sulfato

Solución muestra - Disolver 1,0 g de Metionina DL en 20 ml de agua destilada. Calentar a 60°C, enfriar a 10°C y filtrar.

Procedimiento - A 1,5 ml de solución de sulfato (10 ppm) (SL1), agregar 1,0 ml de solución de cloruro de bario al 25 %. Agitar y dejar reposar durante 1 minuto. Agregar 15 ml de *Solución muestra* y 0,5 ml de ácido acético. Proceder del mismo modo con 15 ml de solución de sulfato (10 ppm) (SL) para obtener un control. Luego de

15 minutos, si la *Solución muestra* presenta opalescencia, esta no debe ser más intensa que la obtenida a partir del control (200 ppm).

Límite de metales pesados <590>

Método VII. Preparar la *Solución estándar* a partir de 2 ml de *Solución estándar de plomo* (10 ppm). No más de 0,002 %.

Determinación del residuo de ignición <270>

No más de 0,1 %.

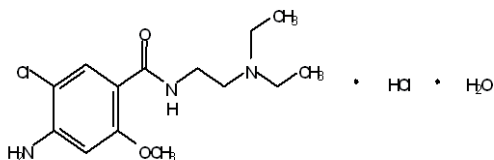
Pérdida por secado <680>

Secar 1,0 g de Metionina *DL* entre 100 y 105 °C: no debe perder más de 0,5 % de su peso.

VALORACIÓN

Pesar exactamente alrededor de 140 mg de Metionina *DL*, disolver en 3 ml de ácido fórmico anhidro y agregar 30 ml de ácido acético glacial. Inmediatamente después de obtenida la disolución completa, valorar con ácido perclórico 0,1 N en metanol (SV) y determinar el punto final potenciométricamente. Realizar una determinación con un blanco y hacer las correcciones necesarias (ver 780. *Volumetría*). Cada ml de ácido perclórico 0,1 N equivale a 14,92 mg de $C_5H_{11}NO_2S$.

METOCLOPRAMIDA, CLORHIDRATO DE



$C_{14}H_{22}ClN_3O_2 \cdot HCl \cdot H_2O$ PM: 354,3 54143-57-6

Definición - Clorhidrato de Metoclopramida es Monoclorhidrato de 4-amino-5-cloro-*N*-[2-(diethylamino)etil]-*o*-anisamida, monohidrato. Debe contener no menos de 98,0 por ciento y no más de 101,0 por ciento de $C_{14}H_{22}ClN_3O_2 \cdot HCl$, calculado sobre la sustancia anhidra y debe cumplir con las siguientes especificaciones.

Caracteres generales - Polvo cristalino blanco o casi blanco. Muy soluble en agua; fácilmente soluble en alcohol; poco soluble en cloroformo; prácticamente insoluble en éter.

Presenta polimorfismo.

Sustancia de referencia - Clorhidrato de Metoclopramida SR-FA.

CONSERVACIÓN

En envases inactivos de cierre perfecto.

ENSAYOS

Identificación

A - Absorción infrarroja <460>. *En suspensión*.

B - Disolver 50 mg de Clorhidrato de Metoclopramida en 5 ml de agua y agregar 5 ml de una solución 1 en 100 de *p*-dimetilaminobenzaldehído en ácido clorhídrico 1 N: se debe producir un color entre anaranjado y amarillo.

C - Examinar los cromatogramas obtenidos en *Pureza cromatográfica*. El valor de R_f de la mancha principal en el cromatograma obtenido a partir de la *Solución de identificación* se debe corresponder con el obtenido con la *Solución estándar A*.

Determinación de agua <120>

Titulación volumétrica directa. Entre 4,5 y 6,0 %.

Determinación del residuo de ignición <270>

No más de 0,1 %.

Pureza cromatográfica

Fase estacionaria - Emplear una placa para cromatografía en capa delgada (ver 100. *Cromatografía*) recubierta con gel de sílice para cromato-

grafía con indicador de fluorescencia, de 0,25 mm de espesor.

Fase móvil - Cloroformo, metanol, tolueno e hidróxido de amonio (140:60:20:1).

Solución estándar - Disolver una porción de Clorhidrato de Metoclopramida SR-FA en metanol y mezclar para obtener una solución de aproximadamente 1 mg por ml. Diluir cuantitativamente con metanol para obtener tres *Soluciones estándar*, con las siguientes concentraciones:

Solución estándar	Dilución	Concentración (µg por ml)	% con respecto a la muestra
A	1 en 4	250	0,5
B	3 en 20	150	0,3
C	1 en 20	50	0,1

Solución muestra - Disolver una cantidad exactamente pesada de Clorhidrato de Metoclopramida en metanol para obtener una solución de aproximadamente 50 mg por ml.

Solución de identificación - Diluir una porción de la *Solución muestra* cuantitativamente con metanol para obtener una solución de aproximadamente 500 µg por ml.

Procedimiento - Aplicar por separado sobre la placa 10 µl de la *Solución muestra*, 10 µl de la *Solución de identificación* y 10 µl de las *Soluciones estándar A, B y C*. Dejar secar las aplicaciones y desarrollar los cromatogramas hasta que el frente del solvente haya recorrido aproximadamente tres cuartas partes de la longitud de la placa. Retirar la placa de la cámara, marcar el frente del solvente y dejar evaporar. Examinar la placa bajo luz ultravioleta a 254 nm y comparar las intensidades de cualquier mancha secundaria en el cromatograma obtenido a partir de la *Solución muestra* con las manchas principales obtenidas con las *Soluciones estándar C*. [NOTA: no se deben considerar las manchas observadas en el origen de los cromatogramas]. Ninguna mancha secundaria en el cromatograma debe ser mayor en tamaño o intensidad que la obtenida con la *Solución estándar A* (0,5 %) y la suma de las intensidades de todas las manchas secundarias obtenidas a partir de la *Solución muestra* no debe ser mayor de 1,0 %.

Impurezas orgánicas volátiles <520>

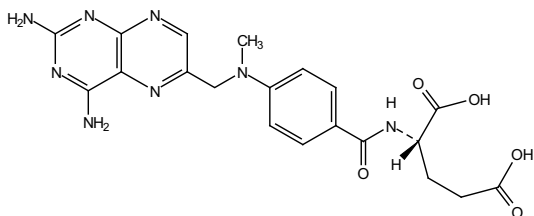
Método I.

VALORACIÓN

Pesar exactamente alrededor de 300 mg de Clorhidrato de Metoclopramida, transferir a un erlenmeyer de 125 ml con tapón, agregar 10 ml de acetato mercúrico (SR), 2 ml de anhídrido acético y dejar reposar durante 3 horas. Agregar 80 ml de

ácido acético glacial y titular con ácido perclórico 0,1 N (SV), determinando el punto final potenciométricamente. Realizar una determinación con un blanco y hacer las correcciones necesarias (ver 780. *Volumetría*). Cada ml de ácido perclórico 0,1 N equivale a 33,63 mg de $C_{14}H_{22}ClN_3O_2 \cdot HCl$.

METOTREXATO



$C_{20}H_{22}N_8O_5$

PM: 454,4

59-05-2

Definición - Metotrexato es Ácido *N*-[4-[[[2,4-diamino-6-pteridil]metil]metilamino]benzoil]-*L*-glutámico. Es una mezcla de ácido 4-amino-10-metilfólico y compuestos estrechamente relacionados. Debe contener no menos de 98,0 por ciento y no más de 102,0 por ciento de $C_{20}H_{22}N_8O_5$, calculado sobre la sustancia anhidra y debe cumplir con las siguientes especificaciones.

Caracteres generales - Polvo cristalino marrón anaranjado o amarillo. Fácilmente soluble en soluciones diluidas de hidróxidos alcalinos y carbonatos; poco soluble en ácido clorhídrico 6 N; prácticamente insoluble en agua, alcohol, cloroformo y éter.

Sustancia de referencia - Metotrexato SR-FA.

CONSERVACIÓN

En envases inactivos de cierre perfecto.

Precaución - Evitar la inhalación y la exposición a la piel de partículas de Metotrexato.

ENSAYOS

Identificación

A - Absorción infrarroja <460>. *En fase sólida*. [NOTA: no secar las muestras.]

B - Absorción ultravioleta <470>. Pesar exactamente alrededor de 10 mg de Metotrexato, transferir a un matraz aforado de 100 ml, disolver con hidróxido de sodio 0,1 N, completar a volumen y mezclar. Diluir 10 ml de esta solución a 100 ml con hidróxido de sodio 0,1 N. El espectro de absorción ultravioleta, determinado entre 230 y 380 nm, debe presentar máximos a 258, 302 y 371 nm y la relación de absorbancia para el máximo a 302 nm con respecto al máximo a 371 nm debe estar comprendida entre 2,8 y 3,3.

Determinación de la rotación óptica <170>

Rotación específica: Entre +19° y +24°; calculado sobre la sustancia anhidra.

Solución muestra: 10 mg por ml, en carbonato de sodio 0,05 M, empleando un tubo polarimétrico de 2 dm.

Determinación de agua <120>

Titulación volumétrica directa. No más de 12,0 %.

Determinación del residuo de ignición <270>

No más de 0,1 %.

Pureza cromatográfica

Sistema cromatográfico, Solución reguladora de pH 6,0, Fase móvil, Solución de aptitud del sistema y Aptitud del sistema - Proceder según se indica en *Valoración*.

Solución estándar - Disolver una cantidad exactamente pesada de Metotrexato SR-FA en *Fase móvil* para obtener una solución de aproximadamente 5 µg por ml.

Solución muestra - Pesar exactamente alrededor de 100 mg de Metotrexato, transferir a un matraz aforado de 100 ml, disolver en *Fase móvil*, con la ayuda de sonicación o agitación si fuera necesario, completar a volumen con el mismo solvente y mezclar.

Procedimiento - Inyectar por separado en el cromatógrafo volúmenes iguales (aproximadamente 10 µl) de la *Solución estándar* y la *Solución muestra* y dejar que la *Solución muestra* eluya por lo menos tres veces el tiempo de retención de metotrexato. Registrar los cromatogramas y medir las respuestas de los picos. A excepción del pico principal, la suma de todos los picos en el cromatograma obtenido a partir de la *Solución muestra* no debe ser mayor que cuatro veces la respuesta del pico principal en la *Solución estándar* (2,0 %); ningún pico en el cromatograma obtenido con la *Solución muestra* debe ser mayor que el pico principal en la *Solución estándar* (0,5 %).

Impurezas orgánicas volátiles <520>

Método III.

Solvente: dimetilsulfóxido.

VALORACIÓN

Sistema cromatográfico - Emplear un equipo para cromatografía de líquidos con un detector ultravioleta ajustado a 302 nm y una columna de 25 cm × 4,6 mm con fase estacionaria constituida por octadecilsilano químicamente unido a partículas porosas de sílice de 3 a 10 µm de diámetro. El caudal debe ser aproximadamente 1,2 ml por minuto.

Solución reguladora de pH 6,0 - Preparar una mezcla de fosfato dibásico de sodio 0,2 M y ácido cítrico 0,1 M (63:37). Ajustar, si fuera necesario, a

pH 6,0 con ácido cítrico 0,1 M o fosfato dibásico de sodio 0,2 M.

Fase móvil - Solución reguladora de pH 6,0 y acetonitrilo (90:10). Filtrar y desgasificar. Hacer los ajustes necesarios (ver *Aptitud del sistema* en 100. *Cromatografía*).

Preparación estándar - Disolver una cantidad exactamente pesada de Metotrexato SR-FA en *Fase móvil* para obtener una solución de aproximadamente 100 µg por ml.

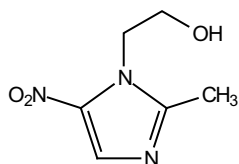
Preparación muestra - Pesar exactamente alrededor de 25 mg de Metotrexato, transferir a un matraz aforado de 250 ml, disolver en *Fase móvil*, completar a volumen con el mismo solvente y mezclar.

Solución de aptitud del sistema - Disolver cantidades apropiadas de Metotrexato SR-FA y *Ácido Fólico* en *Fase móvil* para obtener una solución de aproximadamente 0,1 mg por ml de cada una.

Aptitud del sistema (ver 100. *Cromatografía*) - Cromatografiar la *Solución de aptitud del sistema* y registrar las respuestas de los picos según se indica en *Procedimiento*: los tiempos de retención relativos deben ser aproximadamente 0,35 para ácido fólico y 1,0 para metotrexato; la resolución *R* entre los picos de ácido fólico y metotrexato no debe ser menor de 8,0; la desviación estándar relativa para inyecciones repetidas no debe ser mayor de 2,5 %.

Procedimiento - Inyectar por separado en el cromatógrafo volúmenes iguales (aproximadamente 10 µl) de la *Preparación muestra* y la *Preparación estándar*, registrar los cromatogramas y medir las respuestas de los picos principales. Calcular la cantidad de $C_{20}H_{22}N_8O_5$ en la porción de Metotrexato en ensayo.

METRONIDAZOL



$C_6H_9N_3O_3$ PM: 171,2 443-48-1

Definición - Metronidazol es 2-Metil-5-nitroimidazol-1-etanol. Debe contener no menos de 99,0 por ciento y no más de 101,0 por ciento de $C_6H_9N_3O_3$, calculado sobre la sustancia seca y debe cumplir con las siguientes especificaciones.

Caracteres generales - Cristales blancos a amarillo pálido, o polvo cristalino. Estable al aire, se oscurece por exposición a la luz. Moderadamente soluble en agua y alcohol; poco soluble en éter y cloroformo.

Sustancia de referencia - Metronidazol SR-FA.

CONSERVACIÓN

En envases inactivos bien cerrados.

ENSAYOS

Identificación

A - Absorción infrarroja <460>. *En fase sólida.*

B - Absorción ultravioleta <470>

Solvente: ácido sulfúrico en metanol (1 en 350).

Concentración: 20 μ g por ml.

Determinación del punto de fusión <260>

Entre 159 y 163 °C.

Determinación del residuo de ignición <270>

No más de 0,1 %.

Límite de metales pesados <590>

Método II. No más de 0,005 %.

Sustancias no básicas

Una porción de 1,0 g de Metronidazol se debe disolver completamente en 10 ml de ácido clorhídrico diluido (1 en 2).

Pureza cromatográfica

Fase estacionaria - Emplear una placa para cromatografía en capa delgada (ver 100. *Cromatografía*) recubierta con gel de sílice para cromatografía, de 0,25 mm de espesor.

Fase móvil - Cloroformo, alcohol absoluto, dietilamina y agua (80:10:10:1).

Solución estándar - Preparar una solución de Metronidazol SR-FA en acetona con una concentración de aproximadamente 3,0 mg por ml.

Solución estándar diluida - Diluir la *Solución estándar* cuantitativamente y en etapas con acetona para obtener una solución con una concentración de aproximadamente 30 μ g por ml.

Solución muestra - Disolver 100 mg de Metronidazol en 10,0 ml de acetona.

Revelador 1 - Tricloruro de titanio al 20 %.

Revelador 2 - Solución de sal de fast blue B al 1 %.

Revelador 3 - Emplear una mezcla de alcohol, agua e hidróxido de amonio (50:30:20).

Procedimiento - Aplicar por separado sobre la placa 20 μ l de la *Solución muestra*, 20 μ l de la *Solución estándar* y 20 μ l de la *Solución estándar diluida*. Dejar secar las aplicaciones y desarrollar los cromatogramas hasta que el frente del solvente haya recorrido aproximadamente tres cuartas partes de la longitud de la placa. Retirar la placa de la cámara, marcar el frente del solvente y dejar que el solvente se evapore. Pulverizar sobre la placa con *Revelador 1*, calentar a 110 °C hasta que el color gris azulado empiece a desaparecer y enfriar la placa. Pulverizar sobre la placa con *Revelador 2*. [*Precaución* - *Emplear la solución de sal de fast blue B bajo campana, evitando la inhalación de los vapores y el contacto con la piel*]. Dejar reposar durante 3 minutos y pulverizar sobre la placa con *Revelador 3*: el valor de R_f de la mancha principal en el cromatograma obtenido a partir de la *Solución muestra* se debe corresponder con el obtenido con la *Solución estándar* y a excepción de la mancha principal, ninguna mancha en el cromatograma obtenido a partir de la *Solución muestra* debe ser mayor en tamaño o intensidad que la mancha principal obtenida con la *Solución estándar diluida* (0,03 %).

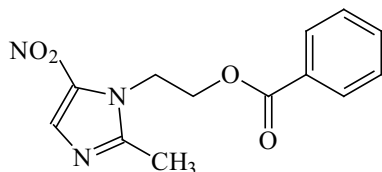
Pérdida por secado <680>

Secar a 105 °C durante 2 horas: no debe perder más de 0,5 % de su peso.

VALORACIÓN

Pesar exactamente alrededor de 100 mg de Metronidazol y disolver en 20 ml de anhídrido acético, calentando levemente para favorecer la disolución. Enfriar, agregar 1 gota de verde de malaquita (SR) y titular con ácido perclórico 0,1 N (SV) desde una bureta de 10 ml hasta punto final verde amarillento. Realizar una determinación con un blanco y hacer las correcciones necesarias (ver 780. *Volumetría*). Cada ml de ácido perclórico 0,1 N equivale a 17,12 mg de $C_6H_9N_3O_3$.

METRONIDAZOL, BENZOATO DE



$C_{13}H_{13}N_3O_4$

PM: 275,3

Definición - Benzoato de Metronidazol es Benzoato de 2-(2-metil-5-nitro-1*H*-imidazol-1-il)etilo. Debe contener no menos de 98,5 por ciento y no más de 101,0 por ciento de $C_{13}H_{13}N_3O_4$, calculado sobre la sustancia seca y debe cumplir con las siguientes especificaciones.

Caracteres generales - Polvo o copos cristalinos, blancos o ligeramente amarillentos. Fácilmente soluble en cloruro de metileno; soluble en acetona; poco soluble en alcohol; muy poco soluble en éter; prácticamente insoluble en agua.

Presenta polimorfismo.

Sustancias de referencia - Metronidazol SR-FA. Benzoato de Metronidazol SR-FA.

CONSERVACIÓN

En envases inactínicos bien cerrados.

ENSAYOS

Identificación

A - Absorción infrarroja <460>. *En fase sólida.*

B - Absorción ultravioleta <470>.

Solvente: ácido clorhídrico 2,8 N.

Concentración: 0,01 mg por ml.

Examinar entre 220 y 350. La solución debe presentar dos máximos de absorción a 232 y 275 nm. La absorbancia específica en el máximo de absorción, 232 nm, debe estar comprendido entre 525 y 575.

Acidez

Disolver 2,0 g de Benzoato de Metronidazol en una mezcla de dimetilformamida y agua (20:20) previamente neutralizada con ácido clorhídrico 0,02 M, empleando 0,2 ml de solución de rojo de metilo (SR). No deben consumirse más de 0,25 ml de hidróxido de sodio 0,02 M.

Determinación del punto de fusión <260>

Entre 99 y 102 °C.

Determinación del residuo de ignición <270>

No más de 0,1 %.

Sustancias relacionadas

Fase estacionaria - Emplear una placa para cromatografía en capa delgada (ver 100. *Cromatografía*) recubierta con gel de sílice para cromatografía con indicador de fluorescencia, de 0,25 mm de espesor. Calentar la placa a 110 °C durante 1 hora y dejar enfriar antes de usar.

Fase móvil - Acetato de etilo.

Solución muestra A - Pesar exactamente alrededor de 200 mg de Benzoato de Metronidazol, disolver en acetona y diluir a 10 ml con el mismo solvente.

Solución muestra B - Diluir 1 ml de la *Solución muestra A* a 10 ml con acetona.

Solución estándar A - Pesar exactamente alrededor de 20 mg de Benzoato de Metronidazol SR-FA, disolver en acetona y diluir a 10 ml con el mismo solvente.

Solución estándar B - Diluir 5 ml de la *Solución muestra B* a 100 ml con acetona.

Solución estándar C - Diluir 2 ml de la *Solución muestra B* a 100 ml con acetona.

Solución estándar D - Pesar exactamente alrededor de 10 mg de Metronidazol SR-FA, disolver en acetona y diluir a 100 ml con el mismo solvente.

Solución estándar E - Disolver 10 mg de 2-metil-5-nitroimidazol en acetona y diluir a 100 ml con el mismo solvente.

Solución estándar F - Pesar exactamente alrededor de 10 mg de Metronidazol SR-FA y 10 mg de 2-metil-5-nitroimidazol, disolver en acetona y diluir a 50 ml con el mismo solvente.

Procedimiento - Aplicar por separado sobre la placa 10 µl de las *Soluciones muestras A y B*, 10 µl de las *Soluciones estándar A, B, C, D, E y F*. Dejar secar las aplicaciones y desarrollar los cromatogramas hasta que el frente del solvente haya recorrido aproximadamente tres cuartas partes de la longitud de la placa. Retirar la placa de la cámara, marcar el frente del solvente, dejar secar al aire y examinar bajo luz ultravioleta a 254 nm. En el cromatograma obtenido a partir de la *Solución muestra A*: ninguna mancha correspondiente a metronidazol o a 2-metil-5-nitroimidazol debe ser más intensa que la mancha correspondiente en los cromatogramas obtenidos con las *Soluciones estándar D y E* (0,5 %); A excepción de la mancha principal y a cualquier mancha correspondiente a metronidazol y a 2-metil-5-nitroimidazol, ninguna debe ser más intensa que la mancha en el cromatograma obtenido con la *Solución estándar B* (0,5 %) y solo una de ellas puede ser más intensa que la mancha en el cromatograma obtenido con la *Solución estándar C* (0,2 %). El ensayo sólo es válido si el cromatograma obtenido con la *Solución estándar F* presenta dos manchas principales claramente separadas.

Límite de metales pesados <590>

Método VI. Preparar la *Solución estándar* empleando 2 ml de *Solución estándar de Pb (10 ppm)*: no debe contener más de 0,002 %.

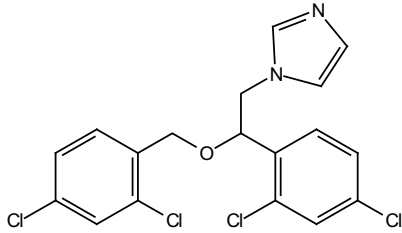
Pérdida por secado <680>

Secar a 80 °C durante 3 horas: no debe perder más de 0,5 % de su peso.

VALORACIÓN

Pesar exactamente alrededor de 250 mg de Benzoato de Metronidazol, disolver en 50 ml de ácido acético anhidro. Titular con ácido perclórico 0,1 N (SV), determinando el punto final potenciométricamente. Realizar una determinación con un blanco y hacer las correcciones necesarias (ver 780. *Volumetría*). Cada ml de ácido perclórico 0,1 N equivale a 27,53 mg de $C_{13}H_{13}N_3O_4$.

MICONAZOL



$C_{18}H_{14}Cl_4N_2O$ PM: 416,1 22916-47-8

Definición - Miconazol es (\pm)-1-[2-(2,4-Diclorofenil)-2-[(2,4-diclorofenil)metoxi]etil]-1H-imidazol. Debe contener no menos de 98,0 por ciento y no más de 102,0 por ciento de $C_{18}H_{14}Cl_4N_2O$, calculado sobre la sustancia seca y debe cumplir con las siguientes especificaciones.

Caracteres generales - Polvo blanco o casi blanco. Funde entre 78 y 82 °C. Fácilmente soluble en alcohol, metanol, alcohol isopropílico, acetona, propilenglicol, cloroformo y dimetilformamida; soluble en éter; insoluble en agua.

Presenta polimorfismo.

Sustancia de referencia - Miconazol SR-FA.

CONSERVACIÓN

En envases inactivos bien cerrados.

ENSAYOS

Identificación

A - Absorción infrarroja <460>. *En fase sólida.*

B - Transferir 40 mg de Miconazol a un matraz aforado de 100 ml, disolver en 50 ml de alcohol isopropílico, agregar 10 ml de ácido clorhídrico 0,1 N, completar a volumen con alcohol isopropílico y mezclar: el espectro de absorción ultravioleta de esta solución (ver 470. *Espectrofotometría ultravioleta y visible*) debe presentar máximos y mínimos a las mismas longitudes de onda que el de una solución similar de Miconazol SR-FA.

Determinación del residuo de ignición <270>

No más de 0,2 %.

Pureza cromatográfica

Fase estacionaria - Emplear una placa para cromatografía en capa delgada (ver 100. *Cromatografía*) recubierta con gel de sílice para cromatografía con indicador de fluorescencia, de 0,25 mm de espesor.

Fase móvil - *n*-hexano, cloroformo, metanol e hidróxido de amonio (60:30:10:1) [NOTA: preparar en el momento de su uso.]

Solución estándar - Disolver una cantidad apropiada de Miconazol SR-FA en cloroformo para obtener una solución con una concentración de aproximadamente 10,0 mg por ml.

Solución estándar diluida - Diluir la *Solución estándar* cuantitativamente con cloroformo para obtener una solución con una concentración de aproximadamente 100 µg por ml.

Solución muestra - Disolver 30 mg de Miconazol en 3,0 ml de cloroformo.

Procedimiento - Aplicar por separado sobre la placa 5 µl de la *Solución estándar*, 5 µl de la *Solución estándar diluida* y 5 µl de la *Solución muestra*. Dejar secar las aplicaciones y desarrollar los cromatogramas hasta que el frente del solvente haya recorrido aproximadamente tres cuartas partes de la longitud de la placa. Retirar la placa de la cámara, marcar el frente del solvente y dejar evaporar el solvente. Exponer la placa a vapores de yodo en una cámara cerrada durante aproximadamente 30 minutos y localizar las manchas: el valor de R_f de la mancha principal en el cromatograma obtenido a partir de la *Solución muestra* se debe corresponder con el obtenido con la *Solución estándar* y ninguna otra mancha obtenida a partir de la *Solución muestra* debe ser mayor en tamaño o intensidad que la mancha principal obtenida con la *Solución estándar diluida* (1,0 %).

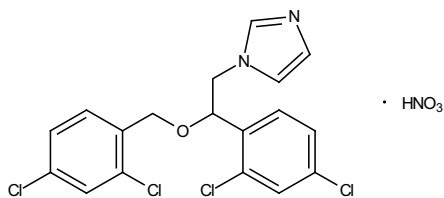
Pérdida por secado <680>

Secar al vacío a 60 °C durante 4 horas: no debe perder más de 0,5 % de su peso.

VALORACIÓN

Pesar exactamente alrededor de 300 mg de Miconazol, disolver en 40 ml de ácido acético glacial, agregar 4 gotas de *p*-naftolbenceína (SR) y titular con ácido perclórico 0,1 N (SV) hasta punto final verde. Realizar una titulación con un blanco y hacer las correcciones necesarias (ver 780. *Volumetría*). Cada ml de ácido perclórico 0,1 N equivale a 41,61 mg de $C_{18}H_{14}Cl_4N_2O$.

MICONAZOL, NITRATO DE



$C_{18}H_{14}Cl_4N_2O \cdot HNO_3$ PM: 479,1 22832-87-7

Definición - Nitrato de Miconazol es Mononitrato de 1-[2-(2,4-diclorofenil)-2-[(2,4-diclorofenil)metoxi]etil]-1*H*-imidazol. Debe contener no menos de 98,0 por ciento y no más de 102,0 por ciento de $C_{18}H_{14}Cl_4N_2O \cdot HNO_3$, calculado sobre la sustancia seca y debe cumplir con las siguientes especificaciones.

Caracteres generales - Polvo cristalino blanco o casi blanco, de olor débil. Funde entre 178 y 183 °C, con descomposición. Fácilmente soluble en dimetilsulfóxido; soluble en dimetilformamida; moderadamente soluble en metanol; poco soluble en alcohol, cloroformo y propilenglicol; muy poco soluble en agua y alcohol isopropílico; insoluble en éter.

Sustancia de referencia - Nitrato de Miconazol SR-FA.

CONSERVACIÓN

En envases inactivos bien cerrados.

ENSAYOS

Identificación

A - Absorción infrarroja <460>. *En fase sólida.*

B - Absorción ultravioleta <470>

Solvente: ácido clorhídrico 0,1 N en alcohol isopropílico 1 en 10.

Concentración: 400 µg por ml.

Determinación del residuo de ignición <270>

No más de 0,2 %.

Sustancias relacionadas

Sistema cromatográfico - Emplear un equipo para cromatografía de líquidos con un detector ultravioleta ajustado a 235 nm y una columna de 10 cm × 4,6 mm con fase estacionaria constituida por octadecilsilano químicamente unido a partículas porosas de sílice de 3 µm de diámetro. El caudal debe ser aproximadamente 2,0 ml por minuto.

Fase móvil - Acetato de amonio 0,2 M, metanol y acetonitrilo (38:32:30). Filtrar y desgasificar. Hacer los ajustes necesarios (ver *Aptitud del sistema en 100. Cromatografía*).

Solución muestra - Transferir 100 mg de Nitrato de Miconazol a un matraz aforado de 10 ml, completar a volumen con *Fase móvil* y mezclar.

Solución muestra diluida - Diluir un volumen exactamente medido de la *Solución muestra* cuantitativamente y en etapas, si fuera necesario, con *Fase móvil* para obtener una solución de aproximadamente 25 µg de Nitrato de Miconazol por ml.

Solución de resolución - Disolver cantidades exactamente pesadas de Nitrato de Miconazol SR-FA y *Nitrato de Econazol* en *Fase móvil* para obtener una solución de aproximadamente 25 µg por ml de cada uno.

Aptitud del sistema (ver 100. *Cromatografía*) - Cromatografiar la *Solución de resolución* y registrar las respuestas de los picos según se indica en *Procedimiento*: los tiempos de retención relativos deben ser aproximadamente 0,5 para econazol y 1,0 para miconazol; la resolución *R* entre los picos de econazol y miconazol no debe ser menor de 10; la desviación estándar relativa para inyecciones repetidas no debe ser mayor de 2,0 %.

Procedimiento - Inyectar por separado en el cromatógrafo volúmenes iguales (aproximadamente 10 µl) de la *Solución muestra* y la *Solución muestra diluida*, registrar los cromatogramas durante 1,2 veces el tiempo de retención del pico principal y medir las respuestas de todos los picos. A excepción del pico principal en el cromatograma obtenido a partir de la *Solución muestra*, la respuesta de ningún pico debe ser mayor a la respuesta del pico principal en el cromatograma obtenido con la *Solución muestra diluida* (0,25 %) y la suma de las respuestas de todos los picos, a excepción del pico principal, no debe ser mayor a dos veces la respuesta del pico principal en el cromatograma obtenido con la *Solución muestra diluida* (0,5 %). Descartar el pico del ión nitrato y cualquier pico con una respuesta menor de 0,2 veces la respuesta del pico principal en el cromatograma obtenido con la *Solución muestra diluida*.

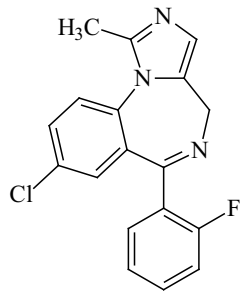
Pérdida por secado <680>

Secar a 105 °C durante 2 horas: no debe perder más de 0,5 % de su peso.

VALORACIÓN

Pesar exactamente alrededor de 350 mg de Nitrato de Miconazol, disolver en 75 ml de ácido acético glacial, calentar si fuera necesario y titular con ácido perclórico 0,1 N (SV) determinando el punto final potenciométricamente. Realizar una determinación con un blanco y hacer las correcciones necesarias (ver 780. *Volumetría*). Cada ml de ácido perclórico 0,1 N equivale a 47,91 mg de $C_{18}H_{14}Cl_4N_2O \cdot HNO_3$.

MIDAZOLAM



$C_{18}H_{13}ClFN_3$ PM: 325,8 59467-71-8

Definición - Midazolam es 8-Cloro-6-(2-fluorofenil)-1-metil-4H-imidazo[1,5-a][1,4]benzodiazepina. Debe contener no menos de 98,5 por ciento y no más de 101,5 por ciento de $C_{18}H_{13}ClFN_3$, calculado sobre la sustancia seca y debe cumplir con las siguientes especificaciones.

Caracteres generales - Polvo cristalino blanco o amarillento. Fácilmente soluble en acetona y alcohol; soluble en metanol; prácticamente insoluble en agua.

Sustancias de referencia - Midazolam SR-FA.
Clordiazepóxido SR-FA.

CONSERVACIÓN

En envases inactivos bien cerrados.

ENSAYOS

Identificación

A - Absorción infrarroja <460>. *En fase sólida.*

B - Examinar los cromatogramas obtenidos en *Sustancias relacionadas*, bajo luz ultravioleta a 254 nm. La mancha principal en el cromatograma obtenido a partir de la *Solución muestra B* se debe corresponder en valor de R_f y tamaño a la obtenida con la *Solución estándar B*.

C - Mezclar 90 mg de Midazolam con 0,3 g de carbonato de sodio anhidro y someter a ignición en un crisol hasta obtener un residuo casi blanco (normalmente en menos de 5 minutos). Dejar enfriar, disolver el residuo obtenido en 5,0 ml de ácido nítrico al 12,5 % p/v y filtrar. A 1,0 ml del filtrado obtenido agregar 1,0 ml de agua: esta solución debe cumplir con el ensayo para *Cloruros* <410>.

Determinación del punto de fusión <260>

Entre 161 y 164 °C.

Determinación del residuo de ignición <270>

No más de 0,1 %; en un crisol de platino.

Sustancias relacionadas

Fase estacionaria - Emplear una placa para cromatografía en capa delgada (ver 100. *Cromatografía*), recubierta con gel de sílice para cromatografía con indicador de fluorescencia, de 0,25 mm de espesor.

Fase móvil - Acetato de etilo, metanol, agua y ácido acético glacial (80:20:15:2).

Solución muestra A - Disolver 200 mg de Midazolam en alcohol y diluir a 5 ml con el mismo solvente.

Solución muestra B - Diluir 1 ml de *Solución muestra A* a 50 ml con alcohol.

Solución estándar A - Diluir 1 ml de *Solución muestra A* a 10 ml con alcohol. Diluir 2 ml de esta solución a 100 ml con alcohol.

Solución estándar B - Disolver 8 mg de Midazolam SR-FA en alcohol y diluir a 10 ml con el mismo solvente.

Solución estándar C - Disolver 8 mg de Midazolam SR-FA y 8 mg de Clordiazepóxido SR-FA en alcohol y diluir a 10 ml con el mismo solvente.

Procedimiento - Aplicar por separado sobre la placa 5 μ l de las *Soluciones muestra A* y *B* y 5 μ l de las *Soluciones estándar A*, *B* y *C*. Dejar secar las aplicaciones y desarrollar los cromatogramas hasta que el frente del solvente haya recorrido aproximadamente tres cuartas partes de la longitud de la placa. Retirar la placa de la cámara, dejar secar al aire y examinar bajo luz ultravioleta a 254 nm: a excepción de la mancha principal en el cromatograma obtenido a partir de la *Solución muestra A*, ninguna mancha debe ser más intensa que la obtenida con la *Solución estándar A* (0,2 %). El ensayo solo es válido si el cromatograma obtenido a partir de la *Solución estándar C* presenta dos manchas completamente separadas.

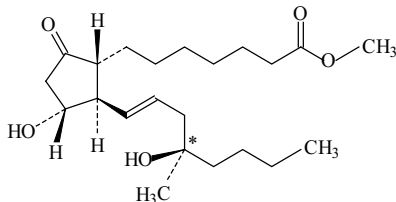
Pérdida por secado <680>

Secar entre 100 y 105 °C durante 2 horas: no debe perder más de 0,5 % de su peso.

VALORACIÓN

Pesar exactamente alrededor de 120 mg de Midazolam, disolver en 30 ml de ácido acético glacial y agregar 20 ml de anhídrido acético. Titular con ácido perclórico 0,1 N (SV), determinando el punto final potenciométricamente, titulando hasta el segundo punto de inflexión (ver 780. *Volumetría*). Cada ml de ácido perclórico 0,1 N equivale a 16,29 mg de $C_{18}H_{13}ClFN_3$.

MISOPROSTOL



$C_{22}H_{38}O_5$ PM: 382,5 59122-46-2

Definición - Misoprostol es una mezcla de 7-[(1*RS*,2*RS*,3*RS*)-3-hidroxi-2-[(1*E*,4*RS*)-4-hidroxi-4-metilocten-1-il]-5-oxociclopentil]heptanoato de metilo y 7-[(1*RS*,2*RS*,3*RS*)-3-hidroxi-2-[(1*E*,4*SR*)-4-hidroxi-4-metilocten-1-il]-5-oxociclopentil]heptanoato de metilo, su epímero en C₄ y sus enantiómeros. Los 4 estereoisómeros están presentes en igual proporción. Debe contener no menos de 96,5 por ciento y no más de 102,0 por ciento de $C_{22}H_{38}O_5$, calculado sobre la sustancia anhidra y debe cumplir con las siguientes especificaciones.

Caracteres generales - Líquido oleoso incoloro o amarillento. Higroscópico. Soluble en alcohol; moderadamente soluble en acetonitrilo y prácticamente insoluble en agua.

Sustancias de referencia - Misoprostol SR-FA. Impureza A de Misoprostol SR-FA: es una mezcla de 7-[(1*E*,4*RS*)-4-Hidroxi-4-metilocten-1-il]-5-oxociclopentil]heptanoato de metilo y 7-[(1*RS*,2*RS*,3*RS*)-3-hidroxi-2-[(1*E*,4*SR*)-4-hidroxi-4-metilocten-1-il]-5-oxociclopentil]heptanoato de metilo (8-epimisoprostol).

CONSERVACIÓN

En envases herméticos a - 20 °C.

ENSAYOS

Identificación

Absorción infrarroja <460>. En película fina.

Sustancias relacionadas

Sistema cromatográfico, Fase móvil y Aptitud del sistema - Proceder según se indica en *Valoración*.

Solución estándar A - Transferir 1,0 ml de *Solución muestra* a un matraz aforado de 100 ml y completar a volumen con acetonitrilo.

Solución estándar B - Transferir 1,0 ml de *Solución estándar A* a un matraz aforado de 10 ml y completar a volumen con acetonitrilo.

Solución estándar C - Pesarse exactamente 0,25 mg de la impureza A de Misoprostol SR-FA,

transferir a un matraz aforado de 10 ml, disolver y completar a volumen con *Solución estándar A*.

Solución estándar D - Pesarse exactamente alrededor de 10 mg de Misoprostol SR-FA, transferir a un matraz aforado de 5 ml, disolver y completar a volumen con acetonitrilo.

Solución muestra - Proceder según se indica en *Preparación muestra en Valoración*.

Procedimiento - Inyectar en el cromatógrafo un volumen exactamente medido (aproximadamente 10 µl) de la *Solución muestra*, registrar el cromatograma durante 3 veces el tiempo de retención del pico principal de misoprostol y medir las respuestas de los picos. La respuesta del pico correspondiente a la suma de las impurezas A, B y E de misoprostol no debe ser mayor a 1,3 veces la respuesta del pico de misoprostol obtenido a partir de la *Solución estándar A* (1,3 %); ninguna otra impureza debe ser mayor que la respuesta del pico principal obtenido a partir de la *Solución estándar B* (0,1 %); la suma de todos los picos, excepto el pico principal, no debe ser mayor a 1,5 veces la respuesta del pico principal obtenido con la *Solución estándar A* (1,5 %). Ignorar cualquier pico con una respuesta inferior a la del pico principal obtenido con la *Solución estándar B* (0,05 %).

Diastereoisómeros

Sistema cromatográfico - Emplear un equipo para cromatografía de líquidos con un detector ultravioleta ajustado a 205 nm, una columna de 15 cm × 4,6 mm con fase estacionaria constituida por partículas porosas de sílice de 5 µm de diámetro. Mantener la columna aproximadamente a 40 °C. El caudal debe ser de aproximadamente 1,0 ml por minuto.

Fase móvil - Heptano, 2-propanol y ácido acético glacial (95:5:0,01).

Solución muestra - Pesarse exactamente alrededor de 20 mg de Misoprostol, transferir a un matraz aforado de 1,0 ml, disolver y completar a volumen con *Fase móvil*.

Solución estándar - Transferir 0,1 ml de la *Solución muestra* a un matraz aforado de 10 ml y completar a volumen con *Fase móvil*.

Aptitud del sistema (ver 100. *Cromatografía*) - Cromatografiar la *Solución estándar* y registrar las respuestas de los picos según se indica en *Procedimiento*: la resolución *R* entre el primer y segundo pico de misoprostol no debe ser menor de 2,3 y los tiempos de retención deben ser aproximadamente 19 minutos para el primer pico de misoprostol y 21 minutos para el segundo pico de misoprostol.

Procedimiento - Inyectar en el cromatógrafo un volumen exactamente medido (aproximadamente 10 µl) de la *Solución muestra*, registrar el cromato-

grama y medir las respuestas de los picos durante 1,5 veces el tiempo de retención del primer pico de misoprostol. La respuesta del pico correspondiente al primer pico de misoprostol debe encontrarse entre el 50 y el 55 por ciento de la suma de las áreas de los 2 picos debidos a misoprostol, obtenido a partir de la *Solución estándar*.

Determinación de agua <120>

Titulación coulombimétrica. No más de 1,0 %, empleando 1,0 ml de una solución de 10 mg por ml de misoprostol en metanol como solvente.

VALORACIÓN

Sistema cromatográfico - Emplear un equipo para cromatografía de líquidos con un detector ultravioleta ajustado a 200 nm, una columna de 25 cm x 4,6 mm con fase estacionaria constituida por octadecilsilano químicamente unido a partículas de sílice de 5 µm de diámetro con un área de superficie específica de 220 m²/g y una carga de carbono de 7 %. Mantener la columna aproximadamente a 40 °C. El caudal debe ser de aproximadamente 0,75 ml por minuto.

Fase móvil - Agua, acetonitrilo y solución de ácido fosfórico al 2,45 % (55:45:0,5).

Preparación estándar - Pesar exactamente alrededor de 10 mg de Misoprostol SR-FA, transferir a un matraz aforado de 5 ml, disolver y completar a volumen con acetonitrilo.

Preparación muestra - Pesar exactamente alrededor de 10 mg de Misoprostol, transferir a un matraz aforado de 5 ml, disolver y completar a volumen con acetonitrilo.

Aptitud del sistema (ver 100. *Cromatografía*) - Cromatografiar la *Preparación estándar* y registrar las respuestas de los picos según se indica en *Procedimiento*: la resolución *R* entre misoprostol y los picos de impureza A de misoprostol no debe ser menor de 1,9. El tiempo de retención para misoprostol debe ser aproximadamente 20 minutos. Los tiempos de retención relativos deben ser aproximadamente 0,9 para las impurezas A, C y el primer pico de la impureza B de misoprostol, y 0,95 para el segundo pico de la impureza B de misoprostol, siendo el primer pico de la impureza B una mezcla de

7-[(1*RS*,2*SR*,3*RS*)-3-hidroxi-2-[(1*E*,4*RS*)-4-hidroxi-4-metilocten-1-il]-5-oxociclopentil]heptanoato de metilo

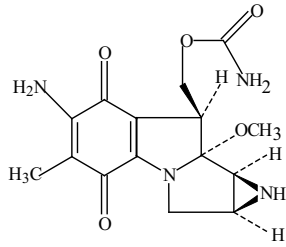
y 7-[(1*RS*,2*SR*,3*RS*)-3-Hidroxi-2-[(1*E*,4*SR*)-4-hidroxi-4-metilocten-1-il]-5-oxociclopentil]heptanoato de metilo (12-epimisoprostol) y la impureza C una mezcla de

7-[(1*RS*,2*RS*,3*RS*)-3-hidroxi-2-[(1*E*,4*RS*)-4-hidroxi-4-metilocten-1-il]-5-oxociclopentil]heptanoato de

metilo y 7-[(1*RS*,2*RS*,3*RS*)-3-Hidroxi-2-[(1*E*,4*SR*)-4-hidroxi-4-metilocten-1-il]-5-oxociclopentil]heptanoato de metilo (11-epimisoprostol).

Procedimiento - Inyectar por separado en el cromatógrafo volúmenes iguales (aproximadamente 10 µl) de la *Preparación muestra* y la *Preparación estándar*, registrar los cromatogramas y medir las respuestas de los picos principales. Calcular la cantidad de C₂₂H₃₈O₅ en la porción de Misoprostol en ensayo.

MITOMICINA C



$C_{15}H_{18}N_4O_5$

PM: 334,3

50-07-7

Sinonimia - Mitomicina.

Definición - Mitomicina C es [1 α S-(1 α ,8 β ,8 α ,8 β α)]-6-Amino-8-[[[aminocarbonil]oxi]metil]-1,1 α ,2,8,8 α ,8 β -hexa-hidro-8 α -metoxi-5-metilazirino[2',3':3,4]pirrolo[1,2-*a*]indol-4,7-diona. Debe contener una potencia no menor de 970 μ g de $C_{15}H_{18}N_4O_5$ por mg y debe cumplir con las siguientes especificaciones.

Caracteres generales - Polvo cristalino azul-violáceo. Soluble en acetona, ciclohexanona y metanol; poco soluble en agua.

Sustancia de referencia - Mitomicina C SR-FA.

CONSERVACIÓN

En envases inactínicos de cierre perfecto, a 25 °C. [NOTA: la temperatura de almacenamiento no debe ser menor de 15 °C ni mayor de 30 °C].

ENSAYOS

Identificación

A - Absorción infrarroja <460>. *En suspensión.*

B - Absorción ultravioleta <470>

Solvente: metanol

Concentración: 5 μ g por ml

La absorbancia a 357 nm no debe ser menor de 95,0 % ni mayor de 105,0 % de la *Sustancia de referencia*, con respecto a la sustancia anhidra.

Determinación del pH <250>

Entre 6,0 y 7,5; determinado sobre una suspensión acuosa de aproximadamente 5 mg por ml.

Determinación de agua <120>

Titulación volumétrica directa. No más de 2,5%.

Cristalinidad

Colocar partículas de Mitomicina C en aceite mineral, sobre un portaobjetos de vidrio. Examinar la mezcla empleando un microscopio óptico con luz polarizada: las partículas deben presentar birrefringencia

y posiciones de extinción cuando se gira la platina del microscopio.

Ensayo de endotoxinas bacterianas <330>

Cuando en el rótulo se indique que Mitomicina C es estéril, no debe contener más de 10,0 Unidades de Endotoxina por mg de Mitomicina C.

Ensayos de esterilidad <370>

Cuando en el rótulo se indique que Mitomicina C es estéril, debe cumplir con los requisitos según se indica en *Método de filtración por membrana.*

VALORACIÓN

Sistema cromatográfico - Emplear un equipo para cromatografía de líquidos con un detector ultravioleta ajustado a 365 nm y una columna de 30 cm \times 4,0 mm con fase estacionaria constituida por grupos fenilo químicamente unidos a partículas porosas de sílice de 5 a 10 μ m de diámetro. El caudal debe ser aproximadamente 2,0 ml por minuto.

Fase móvil - Transferir aproximadamente 1,54 g de acetato de amonio a un matraz aforado de 1 litro, disolver en 250 ml de metanol, agregar 5,0 ml de ácido acético 0,83 N y completar a volumen con agua. Mezclar, filtrar y desgasificar. Hacer los ajustes necesarios (ver *Aptitud del sistema en 100. Cromatografía*).

Solución de resolución - Disolver cantidades apropiadas de Mitomicina C SR-FA y 3-etoxi-4-hidroxibenzaldehído en *N,N*-dimetilacetamida, para obtener una solución de aproximadamente 0,5 y 7,5 mg por ml, respectivamente.

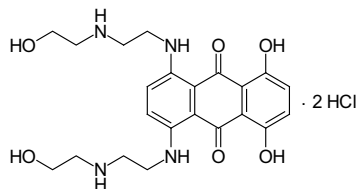
Preparación estándar - Disolver una porción exactamente pesada de Mitomicina C SR-FA en *N,N*-dimetilacetamida para obtener una solución de aproximadamente 0,5 mg por ml.

Preparación muestra - Pesar exactamente alrededor de 25 mg de Mitomicina C y transferir a un matraz aforado de 50 ml. Disolver y completar a volumen con *N,N*-dimetilacetamida y mezclar.

Aptitud del sistema (ver 100. *Cromatografía*) - Cromatografiar la *Solución de resolución* y registrar las respuestas de los picos según se indica en *Procedimiento*: los tiempos de retención relativos deben ser aproximadamente 1,0 para Mitomicina C y 1,4 para 3-etoxi-4-hidroxibenzaldehído; la resolución *R* entre los picos de Mitomicina C y 3-etoxi-4-hidroxibenzaldehído no debe ser menor de 1,8. Cromatografiar la *Preparación estándar* y registrar las respuestas de los picos según se indica en *Procedimiento*: el factor de asimetría para el pico de Mitomicina C no debe ser mayor de 1,3; la desviación estándar relativa para inyecciones repetidas no debe ser mayor de 2,0 %.

Procedimiento - Inyectar por separado en el cromatógrafo volúmenes iguales (aproximadamente 10 µl) de la *Preparación estándar* y la *Preparación muestra*, registrar los cromatogramas y medir las respuestas de los picos principales. Calcular la cantidad de $C_{15}H_{18}N_4O_5$ en la porción de Mitomicina C en ensayo.

MITOXANTRONA, CLORHIDRATO DE



$C_{22}H_{28}N_4O_6 \cdot 2HCl$ PM: 517,4 70476-82-3

Definición - Clorhidrato de Mitoxantrona es Diclорhidrato de 1,4-dihidroxi-5,8-bis[[2-[(2-hidroxietil)amino]etil]amino]antraquinona. Debe contener no menos de 97,0 por ciento y no más de 102,0 por ciento de $C_{22}H_{30}Cl_2N_4O_6$, calculado sobre la sustancia anhidra y libre de alcohol. Clorhidrato de Mitoxantrona debe cumplir con las siguientes especificaciones.

Caracteres generales - Polvo de color azul oscuro, electrostático. Higroscópico. Soluble en alcohol, éter, éter de petróleo, aceites fijos y grasas; poco soluble en metanol; prácticamente insoluble en agua y acetona.

Sustancias de referencia - Clorhidrato de Mitoxantrona SR-FA. Impureza A de Mitoxantrona SR-FA: 1-Amino-5,8-dihidroxi-4-[[2-[(2-hidroxietil)amino]etil]amino]antraceno-9,10-diona.

CONSERVACIÓN

En envases de cierre perfecto.

ENSAYOS

Identificación

A - Absorción infrarroja <460>. En fase sólida. Disolver entre 2 y 3 mg de Clorhidrato de Mitoxantrona en 1 ml de metanol, calentando en un baño de agua a una temperatura entre 40 y 50 °C. Evaporar hasta sequedad bajo corriente de nitrógeno seco calentando suavemente si fuera necesario. Proceder del mismo modo con la *Sustancia de referencia*.

B - Debe responder a los ensayos para *Cloruros* <410>.

Determinación de agua <120>

Titulación volumétrica directa. No más de 6,0 %; determinado sobre 300 mg.

Límite de alcohol

Sistema cromatográfico - Emplear un equipo para cromatografía de gases con un detector de ionización a la llama y una columna de 2 m × 3 mm con fase estacionaria constituida por un copolímero de etinildivinilbenceno-divinilbenceno. Mantener la columna, el inyector y el detector aproximada-

mente a 120, 175 y 210 °C, respectivamente. Emplear helio como gas transportador con un caudal de aproximadamente 19,0 ml por minuto.

Solución del estándar interno - Diluir 2,0 ml de propanol a 100,0 ml con agua. Diluir 5,0 ml de esta solución a 100,0 ml con en el mismo solvente.

Solución estándar - Diluir 2,0 ml de *Alcohol* a 100 ml con agua. Diluir 5,0 ml de esta solución a 100 ml con el mismo solvente. Transferir 10 ml de la solución resultante y 10,0 ml de *Solución del estándar interno* a un matraz aforado de 25 ml y completar a volumen con agua.

Solución muestra - Mezclar 100 mg de Clorhidrato de Mitoxantrona con 2,0 ml de *Solución del estándar interno* y diluir a 5,0 ml con agua. Sonicar durante 2 minutos y agitar durante 2 minutos más. Repetir el proceso de sonicación y agitación hasta disolución completa.

Aptitud del sistema (ver 100. *Cromatografía*) - Cromatografiar la *Solución estándar* y registrar las respuestas de los picos según se indica en *Procedimiento*: la resolución *R* entre los picos de alcohol y propanol no debe ser menor de 6,0.

Procedimiento - Inyectar por separado en el cromatógrafo, volúmenes iguales (aproximadamente 1 µl) de la *Solución estándar* y la *Solución muestra*, registrar los cromatogramas y medir las respuestas de los picos. Calcular el porcentaje p/p de alcohol en la porción de Clorhidrato de Mitoxantrona en ensayo, considerando que la densidad del alcohol a 20 °C es 0,790 g/ml. No debe contener más de 1,6 % de alcohol.

Pureza cromatográfica

Sistema cromatográfico, Solución de heptano-sulfonato de sodio, Fase móvil, Solución de resolución y Aptitud del sistema - Proceder según se indica en *Valoración*.

Solución muestra - Emplear la *Preparación muestra* según se indica en *Valoración*.

Solución estándar A - Transferir 1,0 ml de *Solución muestra* a un matraz aforado de 100 ml, completar a volumen con *Fase móvil* y mezclar.

Solución estándar B - Transferir 1,0 ml de *Solución estándar A* a un matraz aforado de 10 ml, completar a volumen con *Fase móvil* y mezclar.

Procedimiento - Inyectar por separado en el cromatógrafo volúmenes iguales (aproximadamente 50 µl) de las *Soluciones estándar A* y *B* y la *Solución muestra*. Registrar el cromatograma de la *Solución muestra* durante al menos tres veces el tiempo de retención del pico de mitoxantrona y medir las respuestas de todos los picos. A excepción del pico principal en el cromatograma obtenido a partir de la *Solución muestra*, la respuesta de ningún pico debe ser mayor a la respuesta del pico principal

obtenido con la *Solución estándar A* (1,0 %) y la suma de las respuestas de todos los picos no debe ser mayor a dos veces la respuesta del pico principal obtenido con la *Solución estándar A* (2,0 %). Ignorar cualquier pico con una respuesta inferior a la respuesta del pico principal obtenido con la *Solución estándar B*.

VALORACIÓN

Sistema cromatográfico - Emplear un equipo para cromatografía de líquidos con un detector ultravioleta ajustado a 254 nm y una columna de 30 cm × 3,0 mm con fase estacionaria constituida por grupos fenilo químicamente unidos a partículas porosas de sílice de 10 µm de diámetro. El caudal debe ser aproximadamente 3,0 ml por minuto.

Solución de heptanosulfonato de sodio - Disolver 4,4 g de 1-heptanosulfonato de sodio en aproximadamente 30 ml de agua y diluir a 50 ml con el mismo solvente. Filtrar a través de un filtro de 0,5 µm o menor y transferir a un matraz aforado de 50 ml. Lavar el filtro con aproximadamente 10 ml de agua y combinar el filtrado con los lavados. Agregar 6,4 ml de ácido acético glacial al matraz, completar a volumen con agua y mezclar.

Fase móvil - Agua, acetonitrilo y *Solución de heptanosulfonato de sodio* (750:250:25). Desgasificar. Hacer los ajustes necesarios (ver *Aptitud del sistema en 100. Cromatografía*).

Preparación estándar - Pesar exactamente alrededor de 20,0 mg de Clorhidrato de Mitoxantrona SR-FA, transferir a un matraz aforado de 50 ml, disolver en aproximadamente 40 ml de *Fase móvil*, sonicando si fuera necesario, completar a volumen con *Fase móvil* y mezclar.

Preparación muestra - Pesar exactamente alrededor de 20 mg de Clorhidrato de Mitoxantrona, transferir a un matraz aforado de 50 ml, disolver en aproximadamente 40 ml de *Fase móvil*, sonicando si fuera necesario, completar a volumen con *Fase móvil* y mezclar.

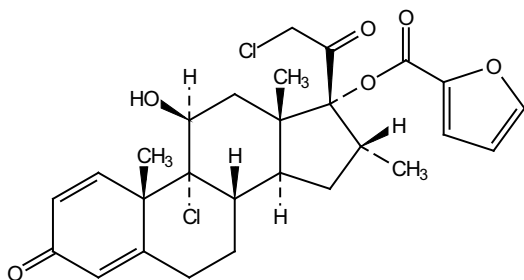
Solución de resolución - Disolver 2,0 mg de Impureza A de Mitoxantrona SR-FA en 1,0 ml de *Preparación estándar*.

Aptitud del sistema (ver 100. *Cromatografía*) - Cromatografiar la *Solución de resolución* y registrar las respuestas de los picos según se indica en *Procedimiento*: la resolución *R* entre los picos de mitoxantrona e impureza A de mitoxantrona no debe ser menor de 3,0.

Procedimiento - Inyectar por separado en el cromatógrafo volúmenes iguales (aproximadamente 50 µl) de la *Preparación estándar* y la *Preparación muestra*, registrar los cromatogramas y medir las respuestas de los picos principales. Calcular la

cantidad de $C_{22}H_{30}Cl_2N_4O_6$ en la porción de Clorhidrato de Mitoxantrona en ensayo.

MOMETASONA, FUROATO DE



$C_{27}H_{30}Cl_2O_6$

PM: 521,4

83919-23-7

Definición - Furoato de Mometasona es (11 β ,16 α)-9,21-Dicloro-17-[(2-furanilcarbonyl)oxi]-11-hidroxi-16-metilpregna-1,4-dieno-3,20-diona.

Debe contener no menos de 97,0 por ciento y no más de 102,0 por ciento de $C_{27}H_{30}Cl_2O_6$, calculado sobre la sustancia seca y debe cumplir con las siguientes especificaciones.

Caracteres generales - Polvo blanco o casi blanco. Funde aproximadamente a 220 °C, con descomposición. Soluble en acetona y cloruro de metileno; poco soluble en alcohol; prácticamente insoluble en agua.

Sustancia de referencia - Furoato de Mometasona SR-FA.

CONSERVACIÓN

En envases bien cerrados.

ENSAYOS

Identificación

A - Absorción infrarroja <460>. *En suspensión.*

B - Examinar los cromatogramas obtenidos en *Valoración*. El tiempo de retención del pico principal en el cromatograma obtenido a partir de la *Preparación muestra* se debe corresponder con el obtenido con la *Preparación estándar*, ambos relativos al estándar interno.

Determinación de la rotación óptica <170>

Rotación específica: Entre +56° y +62°.

Solución muestra: 5 mg por ml, en dioxano.

Pérdida por secado <680>

Secar a 105 °C durante 3 horas: no debe perder más de 0,5 % de su peso.

Determinación del residuo de ignición <270>

No más de 0,1 %.

Límite de metales pesados <590>

Método II. No más de 0,003 %.

Pureza cromatográfica

Fase estacionaria - Emplear una placa para cromatografía en capa delgada (ver 100. *Cromatografía*) recubierta con gel de sílice para cromatografía con indicador de fluorescencia, de 0,25 mm de espesor.

Fase móvil - Cloroformo y acetato de etilo (3:1).

Soluciones estándar - Preparar una solución de Furoato de Mometasona SR-FA en diclorometano de aproximadamente 10 mg por ml. Diluir esta solución con diclorometano para obtener cinco *Soluciones estándar* con las siguientes concentraciones:

Solución estándar	Concentración (mg por ml)	% con respecto a la muestra
A	0,5	5,0
B	0,2	2,0
C	0,1	1,0
D	0,02	0,2
E	0,01	0,1

Solución muestra - Preparar una solución de Furoato de Mometasona en diclorometano de aproximadamente 10 mg por ml.

Procedimiento - Aplicar sobre la placa 40 μ l de la *Solución muestra* y 40 μ l de las *Soluciones estándar A, B, C, D, y E*. Dejar secar las aplicaciones y desarrollar los cromatogramas hasta que el frente del solvente haya recorrido aproximadamente tres cuartas partes de la longitud de la placa. Retirar la placa de la cámara, marcar el frente del solvente y secar al aire. Examinar la placa bajo luz ultravioleta a 254 nm: ninguna mancha secundaria del cromatograma obtenido a partir de la *Solución muestra* debe ser mayor en tamaño o intensidad que la mancha principal obtenida con la *Solución estándar C* (1 %); y la suma de las intensidades de todas las manchas secundarias en el cromatograma obtenido a partir de la *Solución muestra* no debe ser mayor que la mancha principal obtenida con la *Solución estándar B* (2,0 %).

VALORACIÓN

Sistema cromatográfico - Emplear un equipo para cromatografía de líquidos con un detector ultravioleta ajustado a 254 nm y una columna de 25 cm \times 4,6 mm con fase estacionaria constituida por octilsilano químicamente unido a partículas totalmente porosas de sílice de 3 a 10 μ m de diámetro. El caudal debe ser aproximadamente 1,7 ml por minuto.

Fase móvil - Metanol y agua (65:35). Filtrar y desgasificar. Hacer los ajustes necesarios (ver *Aptitud del sistema* en 100. *Cromatografía*).

Diluyente - Metanol, agua y ácido acético (65:35:0,2).

Solución del estándar interno - Pesar exactamente alrededor de 40 mg de *Dipropionato de Beclometasona*, transferir a un matraz aforado de 100 ml, disolver con *Diluyente*, completar a volumen con el mismo solvente y mezclar.

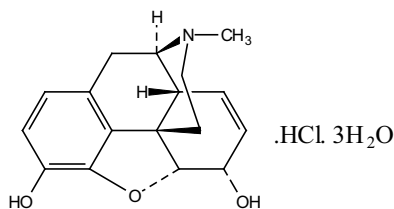
Preparación estándar - Disolver una cantidad exactamente pesada de Furoato de Mometasona SR-FA en metanol y diluir cuantitativamente con *Diluyente* para obtener una solución de aproximadamente 0,1 mg por ml. Transferir volúmenes iguales de esta solución y de *Solución del estándar interno*, y diluir cuantitativamente con *Diluyente* para obtener una solución de aproximadamente 0,02 mg por ml de Furoato de Mometasona y 0,08 mg por ml de dipropionato de beclometasona.

Preparación muestra - Disolver una cantidad exactamente pesada de Furoato de Mometasona en metanol y diluir cuantitativamente con *Diluyente* para obtener una solución de aproximadamente 0,1 mg por ml. Transferir 10,0 ml de esta solución y 10,0 ml de *Solución del estándar interno* a un matraz aforado de 50 ml, completar a volumen con *Diluyente* y mezclar.

Aptitud del sistema (ver 100. *Cromatografía*) - Cromatografiar la *Preparación estándar* y registrar las respuestas de los picos según se indica en *Procedimiento*: los tiempos de retención relativos deben ser aproximadamente 1,6 para dipropionato de beclometasona y 1,0 para furoato de mometasona; la resolución *R* entre los picos de furoato de mometasona y dipropionato de beclometasona no debe ser menor de 4,0; el factor de asimetría para el pico de furoato de mometasona no debe ser mayor de 1,8; la desviación estándar relativa para inyecciones repetidas no debe ser mayor de 2,0 %.

Procedimiento - Inyectar por separado en el cromatógrafo volúmenes iguales (aproximadamente 20 µl) de la *Preparación estándar* y la *Preparación muestra*, registrar los cromatogramas y medir las respuestas de los picos principales. Calcular la cantidad de $C_{27}H_{30}Cl_2O_6$ en la porción de Furoato de Mometasona en ensayo.

MORFINA, CLORHIDRATO DE



C₁₇H₂₀ClNO₃ · 3H₂O PM: 375,8 52-26-6

Definición - Clorhidrato de Morfina es el Clorhidrato de (5 α ,6 α)-7,8-didehidro-4,5-epoxi-17-metilmorfinan-3,6-diol trihidrato. Debe contener no menos de 98,0 por ciento y no más de 101,0 por ciento de C₁₇H₂₀ClNO₃, calculado sobre la sustancia seca y debe cumplir con las siguientes especificaciones.

Caracteres generales - Polvo cristalino, blanco o casi blanco, o agujas sedosas incoloras o en forma de masas cúbicas. Eflorescente en atmósfera seca. Soluble en agua y en glicerol; poco soluble en alcohol.

CONSERVACIÓN

En envases inactivos de cierre perfecto.

ENSAYOS

Identificación

A - Colocar 1 mg de Clorhidrato de Morfina pulverizado en un crisol de porcelana o cápsula pequeña y agregar 0,5 ml de ácido sulfúrico que contenga por cada ml, 1 gota de formaldehído (SR): se debe producir inmediatamente un color púrpura intenso, el cual rápidamente debe cambiar a violeta.

B - Disolver en un tubo de ensayo 5 mg de Clorhidrato de Morfina en 5 ml de agua. Agregar 3 gotas de una solución recientemente preparada de aproximadamente 10 g/l de ferricianuro de potasio (SR) y 1 gota de cloruro férrico (SR): se debe producir inmediatamente una coloración azul.

C - Una solución de Clorhidrato de Morfina 1 en 50 debe responder a los ensayos para *Cloruro* <410>.

Acidez

Disolver 500 mg de Clorhidrato de Morfina en agua y diluir a 25 ml, agregar 1 gota de rojo de metilo (SR) y titular con hidróxido de sodio 0,020 N: no debe consumir más de 0,20 ml para producir una coloración amarilla.

Determinación de la rotación óptica <170>

Rotación específica: Entre - 110° y - 115°.

Solución muestra: 20 mg por ml, en agua.

Meconato

Disolver 500 mg de Clorhidrato de Morfina en agua y diluir hasta 25 ml. A 10 ml de esta solución agregar 1 ml de ácido clorhídrico y 0,1 ml de cloruro férrico (SR). Determinar la absorbancia de esta solución a 480 nm: no debe ser mayor de 0,2 %. Emplear una solución blanco preparada simultáneamente y del mismo modo empleando 10 ml de agua.

Determinación del residuo de ignición <270>

No más de 0,1 % determinados sobre el residuo del ensayo de *Pérdida por secado*.

Sustancias relacionadas

Fase estacionaria - Emplear una placa para cromatografía en capa delgada (ver *100. Cromatografía*) recubierta con gel de sílice para cromatografía, de 0,25 mm de espesor.

Fase móvil - Tolueno, acetona, etanol, agua y amoníaco concentrado (35:32,5:24,5:10,5:2,5).

Diluyente - Alcohol y agua (50:50).

Solución muestra - Disolver 100 mg de Clorhidrato de Morfina en *Diluyente* y diluir hasta 10 ml con el mismo solvente.

Solución estándar - Disolver 50 mg de *Fosfato de Codeína* en 5 ml de la *Solución muestra*. Diluir 0,1 ml de esta solución hasta 10 ml con *Diluyente*.

Revelador 1 - Solución de iodobismutato de potasio (SR).

Revelador 2 - Solución de peróxido de hidrógeno (SR) 1 en 10.

Procedimiento - Aplicar por separado sobre la placa 10 μ l de la *Solución muestra* y 10 μ l de la *Solución estándar*. Dejar secar las aplicaciones y desarrollar los cromatogramas hasta que el frente del solvente haya recorrido aproximadamente tres cuartas partes de la longitud de la placa. Secar la placa con una corriente de aire. Pulverizar con *Revelador 1* y secar durante 15 minutos en una corriente de aire. Pulverizar con *Revelador 2*. La mancha correspondiente a la codeína en el cromatograma obtenido a partir de la *Solución muestra* no debe ser más intensa que la mancha correspondiente en el cromatograma obtenido con la *Solución estándar* (1 %). A excepción de la mancha principal y la correspondiente a la codeína, en el cromatograma obtenido con la *Solución estándar*, ninguna mancha debe ser más intensa a la mancha correspondiente a la Morfina (1 %). El ensayo solo es válido si el cromatograma obtenido con la *Solución estándar* presenta dos manchas completamente separadas.

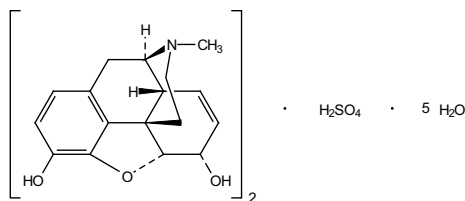
Pérdida por secado <680>

Secar 500 mg de Clorhidrato de Morfina en estufa a 130 °C: no debe perder más de 15 %.

VALORACIÓN

Pesar exactamente alrededor de 350 mg de Clorhidrato de Morfina, disolver en ácido acético anhidro, calentar si fuera necesario. Dejar enfriar y agregar 6 ml de una solución de acetato mercuríco (SR1). Titular con ácido perclórico 0,1 N empleando 0,1 ml de solución de cristal violeta como indicador. Realizar una determinación con un blanco y hacer las correcciones necesarias (ver 780. *Volumetría*). Cada ml de ácido perclórico 0,1 N equivale a 32,18 mg de $C_{17}H_{20}ClNO_3$.

MORFINA, SULFATO DE



$(\text{C}_{17}\text{H}_{19}\text{NO}_3)_2 \cdot \text{H}_2\text{SO}_4 \cdot 5\text{H}_2\text{O}$ PM: 758,9
6211-15-0

Anhidro PM: 668,7
64-31-3

Definición - Sulfato de Morfina es Sulfato de (5 α ,6 α)-7,8-didehidro-4,5-epoxi-17-metilmorfinan-3,6-diol (2:1) (sal) pentahidrato. Debe contener no menos de 98,0 por ciento y no más de 102,0 por ciento de $(\text{C}_{17}\text{H}_{19}\text{NO}_3)_2 \cdot \text{H}_2\text{SO}_4$, calculado sobre la sustancia anhidra y debe cumplir con las siguientes especificaciones.

Caracteres generales - Cristales blancos, sedosos, con aspecto de plumas o en forma de masas cúbicas, o polvo blanco cristalino. Inodoro. Cuando se expone al aire pierde gradualmente agua de hidratación. Se oscurece por exposición prolongada a la luz. Fácilmente soluble en agua caliente; soluble en agua; poco soluble en alcohol pero más soluble en alcohol caliente; insoluble en cloroformo y en éter.

Sustancia de referencia - Sulfato de Morfina SR-FA.

CONSERVACIÓN

En envases inactivos de cierre perfecto.

ENSAYOS

Identificación

A - Absorción infrarroja <460>. *En fase sólida*. [NOTA: Secar a 145 °C durante 1 hora].

B - Colocar 1 mg de Sulfato de Morfina en un crisol de porcelana o cápsula pequeña y agregar 0,5 ml de ácido sulfúrico que contenga, por cada ml, 1 gota de formaldehído (SR): se debe producir inmediatamente una coloración púrpura intensa, la cual rápidamente debe cambiar a azul-violeta profundo, a diferencia de codeína en que produce inmediatamente una coloración violeta-azul intensa y de hidromorfona en que produce al principio una coloración amarillo pardusca, que cambia a rosada y luego a rojo púrpura.

C - Disolver en un tubo de ensayo 5 mg de Sulfato de Morfina en 5 ml de ácido sulfúrico. Agregar 1 gota de cloruro férrico (SR), mezclar y

calentar en agua hirviendo durante 2 minutos: se debe producir una coloración azul y cuando se agrega 1 gota de ácido nítrico debe cambiar a rojo-pardusco oscuro (codeína y etilmorfina dan las mismas reacciones de coloración, pero hidromorfona y papaverina no producen este cambio de coloración).

D - Una solución de Sulfato de Morfina 1 en 50 debe responder a los ensayos para *Sulfato* <410>.

Acidez

Disolver 500 mg de Sulfato de Morfina en 15 ml de agua, agregar 1 gota de rojo de metilo (SR) y titular con hidróxido de sodio 0,020 N: no debe consumir más de 0,50 ml para producir una coloración amarilla.

Determinación de la rotación óptica <170>

Rotación específica: Entre -107° y -109,5°.

Solución muestra: el equivalente a 20 mg por ml, en agua.

Determinación de agua <120>

Titulación volumétrica directa. Entre 10,4 y 13,4 %.

Cloruro

A 10 ml de una solución de Sulfato de Morfina 1 en 100 agregar 1 ml de ácido nítrico 2 N y 1 ml de nitrato de plata (SR): no se debe producir de inmediato ningún precipitado o turbidez.

Sales de amonio

Calentar en un baño de vapor 200 mg de Sulfato de Morfina con 5 ml de hidróxido de sodio 1 N durante 1 minuto: no se debe percibir olor a amoníaco.

Límite de alcaloides extraños

Disolver 1,0 g de Sulfato de Morfina en 10 ml de hidróxido de sodio 1 N en una ampolla de decantación y agitar la solución con tres porciones sucesivas de 15, 10 y 10 ml de cloroformo, pasar las soluciones clorofórmicas a través de un filtro pequeño previamente humedecido con cloroformo. Agitar las soluciones combinadas de cloroformo con 5 ml de agua, separar la capa clorofórmica y evaporar hasta sequedad cuidadosamente en un baño de vapor. Agregar al residuo 10 ml de ácido sulfúrico 0,020 N y calentar suavemente hasta disolver. Enfriar, agregar 2 gotas de rojo de metilo (SR) y titular el exceso de ácido con hidróxido de sodio 0,020 N: no debe consumir menos de 7,5 ml (1,5 %).

Impurezas orgánicas volátiles <520>

Método I.

Determinación del residuo de ignición <270>

No más de 0,1 %, determinado sobre 500 mg.

VALORACIÓN

Sistema cromatográfico - Emplear un equipo para cromatografía de líquidos con un detector ultravioleta ajustado a 284 nm y una columna de 30 cm × 3,9 mm con fase estacionaria constituida por octadecilsilano químicamente unido a partículas porosas de sílice de 3 a 10 µm de diámetro. El caudal debe ser de aproximadamente 1,5 ml por minuto.

Fase móvil - Disolver 0,73 g de 1-heptanosulfonato de sodio en 720 ml de agua, agregar 280 ml de metanol y 10 ml de ácido acético glacial, mezclar. Filtrar y desgasificar. Hacer los ajustes necesarios (ver *Aptitud del sistema* en 100. *Cromatografía*).

Preparación estándar - Disolver una cantidad, exactamente pesada, de Sulfato de Morfina SR-FA en *Fase móvil* y diluir cuantitativamente y en etapas si fuera necesario, con *Fase móvil* para obtener una solución de aproximadamente 0,24 mg por ml. [NOTA: preparar esta solución el día de su uso.]

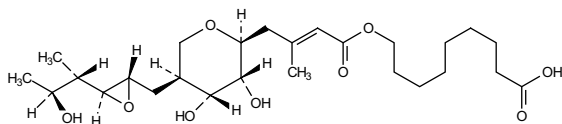
Preparación muestra - Pesar exactamente alrededor de 24 mg de Sulfato de Morfina, transferir a un matraz aforado de 100 ml, disolver en *Fase móvil*, completar a volumen con *Fase móvil* y mezclar.

Solución de aptitud del sistema - Disolver cantidades adecuadas de Sulfato de Morfina SR-FA y fenol en *Fase móvil* hasta obtener una solución de aproximadamente 0,24 y 0,15 mg por ml, respectivamente.

Aptitud del sistema (ver 100. *Cromatografía*) - Cromatografiar la *Preparación estándar* y la *Solución de aptitud del sistema*. Registrar las respuestas de los picos según se indica en *Procedimiento*: los tiempos de retención relativos deben ser aproximadamente 0,7 para fenol y 1,0 para sulfato de morfina; el factor de asimetría para el pico de sulfato de morfina no debe ser mayor de 2,0; la resolución *R* entre los picos de fenol y sulfato de morfina no debe ser menor de 2,0; la desviación estándar relativa para inyecciones repetidas no debe ser mayor de 2,0 %.

Procedimiento - Inyectar por separado en el cromatógrafo volúmenes iguales (aproximadamente 25 µl) de la *Preparación estándar* y la *Preparación muestra*, registrar los cromatogramas y medir las respuestas de los picos principales. Calcular la cantidad de $(C_{17}H_{19}NO_3)_2 \cdot H_2SO_4$ en la porción de Sulfato de Morfina en ensayo.

MUPIROCINA



$C_{26}H_{44}O_9$ PM:500,6 12650-69-0

Definición - Mupirocina es Ácido [2*S*-2 α (*E*), 3 β , 4 β , 5 α [2*R**, 3*R**(1*R**, 2*R**)]]-9-[3-metil-1-oxo-4-[tetrahidro-3,4-dihidroxi-5-[[3-(2-hidroxi-1-metil propil)oxiranil]metil]-2*H*-piran-2-il]-2-butenil] oxi] nonanoico. Debe contener no menos de 920 μ g y no más de 1.020 μ g de $C_{26}H_{44}O_9$ por mg, calculado sobre la sustancia anhidra y debe cumplir con las siguientes especificaciones.

Caracteres generales - Polvo cristalino blanco o casi blanco. Fácilmente soluble en acetona, alcohol absoluto, cloroformo y metanol; poco soluble en éter; muy poco soluble en agua.

Sustancia de referencia - Mupirocina de Litio SR-FA.

CONSERVACIÓN

En envases de cierre perfecto.

ENSAYOS

Identificación

A - Absorción infrarroja <460>. Proceder según se indica en *Identificación por medio de espectros de referencia*.

B - Examinar los cromatogramas obtenidos en *Valoración*. El tiempo de retención del pico principal en el cromatograma obtenido a partir de la *Preparación muestra* se debe corresponder con el obtenido con la *Preparación estándar*.

Cristalinidad

Colocar partículas de Mupirocina en aceite mineral, sobre un portaobjetos de vidrio. Examinar la mezcla empleando un microscopio óptico con luz polarizada: las partículas deben presentar birrefringencia y posiciones de extinción cuando se gira la platina del microscopio.

Determinación del pH <250>

Entre 3,5 y 4,5, en solución acuosa saturada.

Determinación de agua <120>

Titulación volumétrica directa. No más de 1,0 %.

VALORACIÓN

Sistema cromatográfico - Emplear un equipo para cromatografía de líquidos con un detector ultravioleta ajustado a 229 nm y una columna de 25 cm \times 4,6 mm con fase estacionaria constituida por octadecilsilano químicamente unido a partículas porosas de sílice de 5 μ m de diámetro. El caudal debe ser aproximadamente 1,0 ml por minuto.

Solución reguladora de pH 6,3 - Preparar una solución de fosfato monobásico de sodio 0,05 M y ajustar a pH 6,3 \pm 0,2 con hidróxido de sodio 10 N.

Fase móvil - *Solución reguladora de pH 6,3* y acetonitrilo (75:25). Filtrar y desgasificar. Hacer los ajustes necesarios (ver *Aptitud del sistema* en 100. *Cromatografía*).

Preparación estándar - Pesar exactamente alrededor de 11 mg de Mupirocina de Litio SR-FA, transferir a un matraz aforado de 100 ml, agregar 25 ml de acetonitrilo y agitar para disolver. Completar a volumen con *Solución reguladora de pH 6,3* y mezclar.

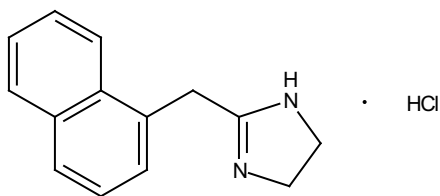
Preparación muestra - Pesar exactamente alrededor de 11 mg de Mupirocina, transferir a un matraz aforado de 100 ml, agregar 25 ml de acetonitrilo y agitar para disolver. Completar a volumen con *Solución reguladora de pH 6,3* y mezclar.

Solución de resolución - A 10 ml de la *Preparación estándar* agregar ácido clorhídrico 6 N para ajustar a pH 2,0. Dejar reposar aproximadamente durante 2 horas y ajustar a pH 6,3 \pm 0,2 con hidróxido de sodio 5 N.

Aptitud del sistema (ver 100. *Cromatografía*) - Cromatografiar la *Solución de resolución* y registrar las respuestas de los picos según se indica en *Procedimiento*: los tiempos de retención relativos deben ser 0,9 para el producto de hidrólisis ácida de mupirocina y 1,0 para mupirocina; la resolución *R* no debe ser menor de 2,0. Cromatografiar la *Preparación estándar* y registrar las respuestas de los picos según se indica en *Procedimiento*: el factor de asimetría no debe ser mayor de 2,0; la eficiencia de la columna no debe ser menor de 1.500 platos teóricos; la desviación estándar relativa para inyecciones repetidas no debe ser mayor de 2,0 %.

Procedimiento - Inyectar por separado en el cromatógrafo volúmenes iguales (aproximadamente 20 μ l) de la *Preparación estándar* y la *Preparación muestra*, registrar los cromatogramas y medir las respuestas de los picos principales. Calcular la cantidad de $C_{26}H_{44}O_9$ en la porción de Mupirocina en ensayo.

NAFAZOLINA, CLORHIDRATO DE



$C_{14}H_{14}N_2 \cdot HCl$ PM: 246,7 550-99-2

Definición.- El Clorhidrato de Nafazolina es Clorhidrato de 2-(1-naftilmetil)imidazolina. Debe contener no menos de 98,0 por ciento y no más de 100,5 por ciento de $C_{14}H_{14}N_2 \cdot HCl$, calculado sobre la sustancia seca y debe cumplir con las siguientes especificaciones.

Caracteres generales - Polvo cristalino blanco. Funde aproximadamente a 255 °C, con descomposición. Fácilmente soluble en agua y alcohol; muy poco soluble en cloroformo; prácticamente insoluble en éter.

Sustancia de referencia - Clorhidrato de Nafazolina SR-FA.

CONSERVACIÓN

En envases inactínicos de cierre perfecto.

ENSAYOS

Identificación

A - Absorción infrarroja <460>. *En fase sólida.*

B - Absorción ultravioleta <470>

Solvente: metanol.

Concentración: 20 µg por ml.

Las absorptividades a 280 nm, calculadas sobre la sustancia seca, no deben diferir en más de 3,0 %.

C - Una solución de Clorhidrato de Nafazolina 1 en 100 debe responder a los ensayos para *Cloruro* <410>.

Determinación del pH <250>

Entre 5,0 y 6,6, determinado sobre una solución 1 en 100 en agua libre de dióxido de carbono: la solución debe ser transparente e incolora.

Pérdida por secado <680>

Secar a 105 °C durante 2 horas: no debe perder más de 0,5 % de su peso.

Determinación del residuo de ignición <270>

No más de 0,2 %.

Impurezas comunes <510>

Solución muestra y Solución estándar: emplear metanol como solvente.

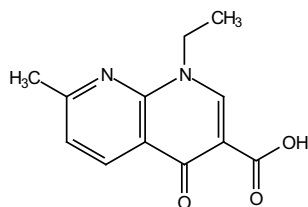
Fase móvil: Metanol, ácido acético glacial y agua (8:1:1).

Revelador: 2.

VALORACIÓN

Pesar exactamente alrededor de 300 mg de Clorhidrato de Nafazolina, disolver en 50 ml de ácido acético glacial, agregar 10 ml de acetato mercúrico (SR) y 1 gota de cristal violeta (SR). Titular con ácido perclórico 0,1 N (SV) hasta punto final verde azulado. Realizar una determinación con un blanco y hacer las correcciones necesarias (ver 780. *Volumetría*). Cada ml de ácido perclórico 0,1 N equivale a 24,67 mg de $C_{14}H_{14}N_2 \cdot HCl$.

NALIDÍXICO, ÁCIDO



$C_{12}H_{12}N_2O_3$ PM: 232,2 389-08-2

Definición - Ácido Nalidixico es el Ácido 1-etil-1,4-dihidro-7-metil-4-oxo-1,8-naftiridina-3-carboxílico. Debe contener no menos de 99,0 por ciento y no más de 101,0 por ciento de $C_{12}H_{12}N_2O_3$, calculado sobre la sustancia seca y debe cumplir con las siguientes especificaciones.

Caracteres generales - Polvo cristalino blanco o amarillo muy pálido. Soluble en cloroformo, cloruro de metileno y soluciones de hidróxidos o carbonatos alcalinos; poco soluble en acetona, alcohol, metanol y tolueno; muy poco soluble en agua y éter.

Sustancia de referencia - Ácido Nalidixico SR-FA.

CONSERVACIÓN

En envases inactivos de cierre perfecto.

ENSAYOS

Identificación

A - Absorción infrarroja <460>. *En fase sólida.*

B - Absorción ultravioleta <470>

Disolver 12,5 mg de Ácido Nalidixico en hidróxido de sodio 0,1 N y diluir a 50,0 ml con el mismo solvente. Transferir 2,0 ml de esta solución a un matraz aforado de 100 ml y completar a volumen con hidróxido de sodio 0,1 N. Examinar entre 230 y 350 nm. La solución debe presentar dos máximos de absorción a 258 y 334 nm. La relación de absorbancias a 258 y 334 nm debe estar comprendida entre 2,2 y 2,4.

Determinación del punto de fusión <260>

Entre 225 y 231 °C.

Pérdida por secado <680>

Secar a 105 °C durante 2 horas: no debe perder más de 0,5 % de su peso.

Determinación del residuo de ignición <270>

No más de 0,1 %.

Límite de metales pesados <590>

Método II. No más de 0,002 %.

Pureza cromatográfica

Fase estacionaria - Emplear una placa para cromatografía en capa delgada (ver 100. *Cromatografía*) recubierta con gel de sílice para cromatografía con indicador de fluorescencia, de 0,25 mm de espesor.

Fase móvil - Alcohol, cloroformo e hidróxido de amonio 5 M (70:20:10).

Solución estándar - Preparar una solución de Ácido Nalidixico SR-FA en cloroformo de aproximadamente 1,0 mg por ml. Diluir cuantitativamente con cloroformo para obtener *Soluciones estándar* con las siguientes concentraciones:

Solución estándar	Dilución	Concentración (mg por ml)	% con respecto a la muestra
A	1 en 10	0,10	0,5
B	1 en 25	0,04	0,2
C	1 en 50	0,02	0,1

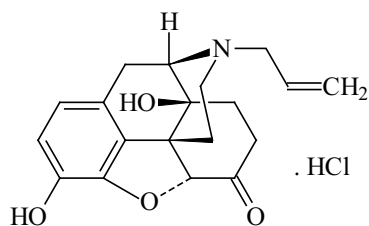
Solución muestra - Disolver una cantidad exactamente pesada de Ácido Nalidixico en cloroformo para obtener una solución de aproximadamente 20 mg por ml.

Procedimiento - Aplicar por separado sobre la placa 10 µl de la *Solución muestra* y 10 µl de cada *Solución estándar*. Dejar secar las aplicaciones y desarrollar los cromatogramas hasta que el frente del solvente haya recorrido aproximadamente tres cuartas partes de la longitud de la placa. Retirar la placa de la cámara, marcar el frente del solvente y secar bajo una corriente de aire caliente. Examinar la placa bajo luz ultravioleta a 254 nm. Comparar la intensidad de cualquier mancha secundaria obtenida en el cromatograma a partir de la *Solución muestra* con las intensidades de las manchas principales en los cromatogramas obtenidos con las *Soluciones estándar*: ninguna mancha secundaria debe ser más intensa que la mancha principal obtenida a partir de la *Solución estándar A* (0,5 %).

VALORACIÓN

Pesar exactamente alrededor de 250 mg de Ácido Nalidixico, disolver en 30 ml de dimetilformamida, previamente neutralizada frente a la timolftaleína (SR). Titular con metóxido de litio 0,1 N (SV), empleando un agitador magnético y evitando la absorción de dióxido de carbono atmosférico. Realizar una determinación con un blanco y hacer las correcciones necesarias. Cada ml de metóxido de litio 0,1 N equivale a 23,22 mg de $C_{12}H_{12}N_2O_3$.

NALOXONA, CLORHIDRATO DE



$C_{19}H_{21}NO_4 \cdot HCl$ PM: 363,8 357-08-4
Dihidrato PM: 399,9 51481-60-8

Definición - Clorhidrato de Naloxona es Clorhidrato de 17-alil-4,5- α -epoxi-3,14-dihidroxiomorfinan-6-ona. Debe contener no menos de 98,0 por ciento y no más de 100,5 por ciento de $C_{19}H_{21}NO_4 \cdot HCl$, calculado sobre la sustancia seca y debe cumplir con las siguientes especificaciones.

Caracteres generales - Polvo blanco o casi blanco. Sus soluciones acuosas son ácidas. Soluble en agua, ácidos diluidos y álcalis fuertes; poco soluble en etanol; prácticamente insoluble en cloroformo y éter.

Sustancias de referencia - Naloxona SR-FA. Clorhidrato de Noroximorfona SR-FA.

CONSERVACIÓN

En envases inactivos de cierre perfecto.

ENSAYOS

Identificación

Absorción infrarroja <460>. *En fase sólida.* Disolver 150 mg de Clorhidrato de Naloxona en 25 ml de agua en una ampolla de decantación, agregar lentamente algunas gotas de hidróxido de amonio 6 N hasta que se forme un precipitado blanco. Extraer con tres porciones de 5 ml de cloroformo y filtrar los extractos a través de un filtro seco, recolectando el filtrado en un matraz. Evaporar el filtrado hasta sequedad en un baño de vapor y secar a 105 °C durante 1 hora.

Determinación de la rotación óptica <170>

Rotación específica: Entre -170° y -181°.

Solución muestra: 25 mg por ml, en agua.

Pérdida por secado <680>

Secar a 105 °C hasta peso constante: la forma anhidra no debe perder más de 0,5 % de su peso; la forma hidratada no debe perder más de 11,0 % de su peso.

Clorhidrato de noroximorfona [clorhidrato de (-) 4,5- α -epoxi-3,14-dihidroxiomorfinan-6-ona] y otras impurezas

Fase estacionaria - Emplear una placa para cromatografía en capa delgada (ver 100. *Cromatografía*) recubierta con gel de sílice para cromatografía, de 0,25 mm de espesor, previamente activada por calentamiento durante 15 minutos a 105 °C.

Solución de butanol amoniacal - Agitar 100 ml de alcohol butílico con 60 ml de solución de hidróxido de amonio 1 en 100, descartando la fase inferior.

Fase móvil - Emplear una solución 1 en 20 de metanol en *Solución de butanol amoniacal*.

Solución estándar A - Preparar una solución de Naloxona SR-FA en cloroformo de aproximadamente 7,6 mg por ml.

Solución estándar B - Preparar una solución de Clorhidrato de Noroximorfona SR-FA en metanol diluido 3 en 5 de aproximadamente 0,084 mg por ml.

Solución muestra - Pesar exactamente alrededor de 40 mg de Clorhidrato de Naloxona, transferir a un matraz aforado de 5 ml, disolver completamente en 2,0 ml de agua, completar a volumen con metanol y mezclar.

Revelador - [NOTA: preparar en el momento de su uso]. Disolver 100 mg de ferricianuro de potasio en 20 ml de una solución de cloruro férrico 1 en 10.

Procedimiento - Aplicar por separado sobre la placa 5 μ l de la *Solución muestra* y 5 μ l de las *Soluciones estándar A* y *B*. Dejar secar las aplicaciones y desarrollar los cromatogramas, protegidos de la luz, hasta que el frente del solvente haya recorrido aproximadamente tres cuartas partes de la longitud de la placa. Retirar la placa de la cámara, marcar el frente del solvente y secarla perfectamente. Pulverizar sobre la placa con *Revelador*: el valor de R_f de la mancha principal en el cromatograma obtenido a partir de la *Solución muestra* debe ser similar al obtenido con la *Solución estándar A*; y a excepción de la mancha principal y la mancha en el origen (cloruro de amonio), ninguna mancha en el cromatograma obtenido a partir de la *Solución muestra* debe ser más intensa que la mancha principal obtenida con la *Solución estándar B* (1,0 %).

Contenido de cloruro

Pesar exactamente alrededor de 300 mg de Clorhidrato de Naloxona y disolver en 50 ml de metanol en un erlenmeyer de 125 ml. Agregar 5 ml de ácido acético glacial y 2 gotas de eosina (SR) y titular con nitrato de plata 0,1 N (SV) hasta punto final de color rosado. Realizar una determinación con un blanco y hacer las correcciones necesarias (ver 780. *Volumetría*). Cada ml de nitrato de plata 0,1 N equivale a 3,545 mg de cloruro. No debe contener menos de

9,54 % ni más de 9,94 %, calculado sobre la sustancia seca.

VALORACIÓN

Pesar exactamente alrededor de 300 mg de Clorhidrato de Naloxona, previamente secados, y disolver en una mezcla de 40 ml de ácido acético glacial y 10 ml de anhídrido acético. Agregar 10 ml de acetato mercurico (SR) y 1 gota de violeta de metilo (SR) y titular con ácido perclórico 0,1 N (SV). Realizar una determinación con un blanco y hacer las correcciones necesarias (ver 780. *Volumetría*). Cada ml de ácido perclórico 0,1 N equivale a 36,38 mg de $C_{19}H_{21}NO_4 \cdot HCl$.

NEOMICINA, SULFATO DE

1405-10-3

Definición - Sulfato de Neomicina es el sulfato de una clase de neomicina o una mezcla de dos o más de sus sales. La neomicina es una sustancia antibacteriana producidas por el crecimiento de *Streptomyces fradiae* Waksman (Streptomycetaceae). Debe tener una potencia equivalente a no menos de 600 µg de neomicina por mg, calculada sobre la sustancia seca y debe cumplir con las siguientes especificaciones.

Caracteres generales - Polvo blanco a débilmente amarillento. Higroscópico. Sus soluciones son dextrorrotatorias. Fácilmente soluble en agua; muy poco soluble en alcohol; insoluble en acetona, cloroformo y éter.

Sustancia de referencia - Sulfato de Neomicina SR-FA.

CONSERVACIÓN

En envases inactínicos de cierre perfecto.

ENSAYOS

Identificación

A - Aplicar la siguiente técnica cromatográfica.

Fase estacionaria - Emplear una placa para cromatografía en capa delgada (ver 100. *Cromatografía*) recubierta con gel de sílice para cromatografía, de 0,25 mm de espesor.

Fase móvil - [NOTA: preparar en el momento de su uso]. Agua, acetona e hidróxido de amonio (71,5:20:8,5).

Solución estándar - Preparar una solución de Sulfato de Neomicina SR-FA en agua de aproximadamente 20 mg por ml.

Solución muestra - Preparar una solución de Sulfato de Neomicina en agua de aproximadamente 20 mg por ml.

Revelador - Solución de ninhidrina en butanol 1 en 100.

Procedimiento - Aplicar por separado sobre la placa 1 µl de la *Solución muestra* y 1 µl de la *Solución estándar*. Dejar secar las aplicaciones y desarrollar los cromatogramas hasta que el frente del solvente haya recorrido aproximadamente tres cuartas partes de la longitud de la placa. Retirar la placa de la cámara, marcar el frente del solvente, secar al aire y calentar a 105 °C durante 1 hora. Pulverizar sobre la placa con *Revelador*, calentar a 105 °C durante 5 minutos y examinar los cromatogramas: el valor de R_f de la mancha roja principal en el cromatograma obtenido a partir de la *Solución muestra* debe ser similar al obtenido con la *Solución estándar*.

B - Disolver aproximadamente 10 mg de Sulfato de Neomicina en 1 ml de agua, agregar 5 ml de ácido sulfúrico 15 N y calentar a 100 °C durante 100 minutos. Dejar enfriar, agregar 10 ml de xileno y agitar durante 10 minutos. Dejar separar y decantar la fase de xileno. A la fase de xileno agregar 10 ml de *p*-bromoanilina (SR) y agitar: se debe producir un color rojo rosado intenso al dejar en reposo.

C - Una solución de Sulfato de Neomicina 1 en 20 debe responder a los ensayos para *Sulfato* <410>.

Determinación del pH <250>

Entre 5,0 y 7,5; determinado sobre una solución de aproximadamente 33 mg de neomicina por ml.

Pérdida por secado <680>

Secar aproximadamente 100 mg al vacío a una presión que no exceda de 5 mm Hg a 60 °C durante 3 horas: no debe perder más de 8,0 % de su peso.

Ensayo de endotoxinas bacterianas <330>

Cuando en el rótulo se indica que el Sulfato de Neomicina es estéril o que debe someterse a un tratamiento adicional durante la preparación de formas farmacéuticas inyectables, no debe contener más de 1,30 Unidades de Endotoxina por mg de neomicina.

Ensayos de esterilidad <370>

Cuando en el rótulo se indica que el Sulfato de Neomicina es estéril, debe cumplir con los requisitos según se indica en *Método de filtración por membrana*.

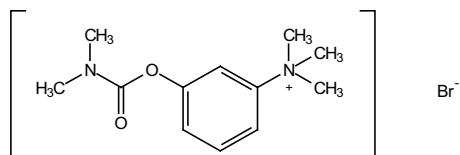
VALORACIÓN

Proceder con Sulfato de Neomicina según se indica en 770. *Valoración microbiológica de antibióticos*.

ROTULADO

Cuando el Sulfato de Neomicina esté destinado para la preparación de formas farmacéuticas inyectables, indicar en el rótulo que es estéril o que debe someterse a un tratamiento adicional durante la preparación de dichas formas farmacéuticas.

NEOSTIGMINA, BROMURO DE



$\text{C}_{12}\text{H}_{19}\text{BrN}_2\text{O}_2$ PM: 303,2 114-80-7

Definición - Bromuro de Neostigmina es Bromuro de 3-[[[(dimetilamino)carbonil]oxi]-*N,N,N*-trimetilbencenamonio. Debe contener no menos de 98,0 por ciento y no más de 102,0 por ciento de $\text{C}_{12}\text{H}_{19}\text{BrN}_2\text{O}_2$, calculado sobre la sustancia seca y debe cumplir con las siguientes especificaciones.

Caracteres generales - Polvo cristalino blanco o cristales incoloros, higroscópico. Muy soluble en agua; fácilmente soluble en alcohol.

Sustancia de referencia - Bromuro de Neostigmina SR-FA.

CONSERVACIÓN

En envases de cierre perfecto.

ENSAYOS

Identificación

A - Absorción infrarroja <460>. *En fase sólida.*

B - Una solución de Bromuro de Neostigmina 1 en 50 debe responder a los ensayos para *Bromuro* <410>.

Determinación del punto de fusión <260>

Entre 171 y 176 °C, con descomposición.

Pérdida por secado <680>

Secar a 105 °C durante 3 horas: no debe perder más de 2,0 % de su peso.

Determinación del residuo de ignición <270>

No más de 0,15 %.

Sulfato

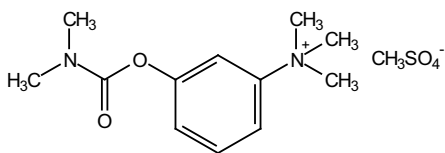
Disolver 250 mg de Bromuro de Neostigmina en 10 ml de agua y agregar 1 ml de ácido clorhídrico 3 N y 1 ml de cloruro de bario (SR): no se debe producir ninguna turbidez de inmediato.

VALORACIÓN

Pesar exactamente alrededor de 750 mg de Bromuro de Neostigmina, disolver en una mezcla de 70 ml de ácido acético glacial y 20 ml de acetato mercuríco (SR), agregar 4 gotas de cristal violeta (SR) y titular con ácido perclórico 0,1 N (SV)

hasta punto final azul. Realizar una determinación con un blanco y hacer las correcciones necesarias (ver 780. *Volumetría*). Cada ml de ácido perclórico 0,1 N equivale a 30,32 mg de $\text{C}_{12}\text{H}_{19}\text{BrN}_2\text{O}_2$.

NEOSTIGMINA, METILSULFATO DE



$C_{13}H_{22}N_2O_6S$

PM: 334,4

51-60-5

Definición - Metilsulfato de Neostigmina es Metil sulfato de 3-[[[(dimetilamino)carbonil]oxi]-*N,N,N*-trimetilbencenamónio. Debe contener no menos de 98,0 por ciento y no más de 102,0 por ciento de $C_{13}H_{22}N_2O_6S$, calculado sobre la sustancia seca y debe cumplir con las siguientes especificaciones.

Caracteres generales - Polvo cristalino blanco o cristales incoloros, higroscópicos. Muy soluble en agua; fácilmente soluble en alcohol; prácticamente insoluble en éter.

Sustancia de referencia - Metilsulfato de Neostigmina SR-FA.

CONSERVACIÓN

En envases de cierre perfecto.

ENSAYOS

Identificación

A - Absorción infrarroja <460>. *En fase sólida.*

B - Transferir aproximadamente 1 mg de Metilsulfato de Neostigmina a una cápsula de porcelana, agregar 2 ml de agua y 0,5 ml de solución de hidróxido de sodio 2 en 5 y evaporar en un baño de vapor hasta sequedad. Transferir el residuo a un tubo de ensayo y calentar rápidamente a 250 °C en un baño apropiado. Continuar a esa temperatura durante aproximadamente 30 segundos. Enfriar, disolver el residuo en 0,5 ml de agua, enfriar en agua helada y agregar 1 ml de ácido diazobencenosulfónico (SR): se debe producir color rojo cereza.

C - [Precaución - Realizar este ensayo bajo campana]. Mezclar aproximadamente 20 mg de Metilsulfato de Neostigmina con 500 mg de carbonato de sodio y calentar la mezcla hasta fusión en un crisol. Calentar a ebullición la masa fundida con 10 ml de agua hasta que se desintegre y filtrar. Agregar algunas gotas de bromo (SR) al filtrado, calentar a ebullición, acidificar con ácido clorhídrico y expulsar el bromo en exceso calentando a ebullición: la solución resultante debe responder a los ensayos para *Sulfato* <410>.

Determinación del punto de fusión <260>

Entre 144 y 149 °C, determinado luego de secar a 105 °C durante 3 horas.

Pérdida por secado <680>

Secar aproximadamente 300 mg de Metilsulfato de Neostigmina exactamente pesados a 105 °C durante 3 horas: no debe perder más de 1,0 % de su peso.

Determinación del residuo de ignición <270>

No más de 0,1 %.

Límite de cloruro

A 10 ml de una solución de Metilsulfato de Neostigmina 1 en 50, agregar 1 ml de ácido nítrico 2 N y 1 ml de nitrato de plata (SR): no se debe producir opalescencia de inmediato.

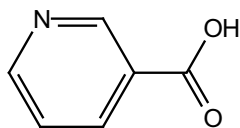
Límite de sulfato

A 10 ml de una solución de Metilsulfato de Neostigmina 1 en 50, agregar 1 ml de ácido clorhídrico 3 N y 1 ml de cloruro de bario (SR): no se debe producir turbidez de inmediato.

VALORACIÓN

Pesar exactamente alrededor de 300 mg de Metilsulfato de Neostigmina y disolver en 150 ml de agua. Agregar 100 ml de hidróxido de sodio al 8,5 % p/v y destilar. Recolectar el residuo sobre 40 ml de ácido bórico al 4 % p/v hasta obtener un volumen total de aproximadamente 250 ml. Titular con ácido clorhídrico 0,1 N (SV), empleando como indicador 0,25 ml de una solución preparada disolviendo 100 mg de rojo de metilo y 50 mg de azul de metileno en 100 ml de alcohol [NOTA: la zona de viraje de este indicador es de pH 5,2 a 5,6 y el cambio de color es de rojo-violeta a verde]. Realizar una determinación con un blanco y hacer las correcciones necesarias (ver 780. *Volumetría*). Cada ml de ácido clorhídrico 0,1 N equivale a 33,44 mg de $C_{13}H_{22}N_2O_6S$.

NIACINA



$C_6H_5NO_2$ PM: 123,1 59-67-6

Sinonimia – Ácido Nicotínico.

Definición - Niacina es Ácido 3-piridincarboxílico. Debe contener no menos de 99,0 por ciento y no más de 101,0 por ciento de $C_6H_5NO_2$, calculado sobre la sustancia seca y debe cumplir con las siguientes especificaciones.

Caracteres generales - Cristales blancos o polvo cristalino. Funde aproximadamente a 235 °C. Moderadamente soluble en agua; fácilmente soluble en agua a ebullición, en alcohol a ebullición y en soluciones de hidróxidos alcalinos y carbonatos; prácticamente insoluble en éter.

Sustancia de referencia - Niacina SR-FA.

CONSERVACIÓN

En envases bien cerrados.

ENSAYOS

Identificación

A - Absorción infrarroja <460>. *En suspensión.*

B - Absorción ultravioleta <470>

Solvente: agua.

Concentración: 20 µg por ml.

La relación de absorbancias a 237 y 262 nm debe estar comprendida entre 0,35 y 0,39.

Pérdida por secado <680>

Secar a 105 °C durante 1 hora: no debe perder más de 1,0 % de su peso.

Determinación del residuo de ignición <270>

No más de 0,1 %.

Límite de cloruro y sulfato <560>

Cloruro - Una porción de 0,50 g no debe presentar más cloruro que el que corresponde a 0,15 ml de ácido clorhídrico 0,020 N (0,02 %).

Sulfato - Una porción de 0,50 g no debe presentar más sulfato que el correspondiente a 0,10 ml de ácido sulfúrico 0,020 N (0,02 %).

Límite de metales pesados <590>

Método I. Mezclar 1 g de Niacina con 4 ml de ácido acético 1 N, diluir con agua a 25 ml, calentar suavemente hasta disolución completa y enfriar: el límite es 0,002 %.

Impurezas comunes <510>

Solución muestra y **Solución estándar:** emplear agua como solvente.

Fase móvil: metanol y ácido clorhídrico 0,1 N (9:1).

Revelador: 1.

Impurezas orgánicas volátiles <520>

Método II.

Solución muestra - Transferir 100 mg de Niacina a un recipiente con tapa, agregar 5 ml de agua, tapar, sellar el mismo y calentar a 80 °C durante 60 minutos.

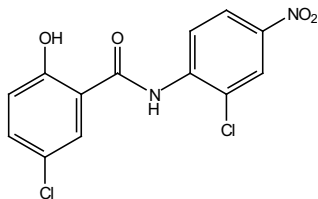
VALORACIÓN

Preparación estándar - Disolver una cantidad exactamente pesada de Niacina SR-FA en agua para obtener una solución de aproximadamente 20 µg por ml.

Preparación muestra - Pesar exactamente alrededor de 200 mg de Niacina, transferir a un matraz aforado de 500 ml, agregar agua para disolver, completar a volumen con agua y mezclar. Transferir 5,0 ml de esta solución a un matraz aforado de 100 ml, completar a volumen con agua y mezclar.

Procedimiento - Determinar concomitantemente las absorbancias de la **Preparación estándar** y la **Preparación muestra** en celdas de 1 cm a la longitud de onda de máxima absorción, 262 nm, con un espectrofotómetro, empleando agua como blanco. Calcular la cantidad de $C_6H_5NO_2$ en la porción de Niacina en ensayo.

NICLOSAMIDA



$C_{13}H_8Cl_2N_2O_4$

PM: 327,1

50-65-7

Definición - Niclosamida es 5-Cloro-N-(2-cloro-4-nitrofenil)-2-hidroxibenzamida. Debe contener no menos de 98,0 por ciento y no más de 101,0 por ciento de $C_{13}H_8Cl_2N_2O_4$, calculado sobre la sustancia seca y debe cumplir con las siguientes especificaciones.

Caracteres generales - Cristales finos, blanco-amarillentos o amarillentos. Moderadamente soluble en acetona; poco soluble en alcohol; prácticamente insoluble en agua.

Sustancia de referencia - Niclosamida SR-FA.

CONSERVACIÓN

En envases inactivos de cierre perfecto.

ENSAYOS

Identificación

A - Absorción infrarroja <460>. *En fase sólida.*

B - Calentar una porción de Niclosamida sobre un hilo de cobre en una llama no luminosa: la llama se debe colorear de verde.

Determinación del punto de fusión <260>

Entre 227 y 232 °C.

Pérdida por secado <680>

Secar en estufa entre 100 y 105 °C durante 4 horas: no debe perder más de 0,5 % de su peso.

Determinación del residuo de ignición <270>

No más de 0,1 %.

Pureza cromatográfica

Sistema cromatográfico - Emplear un equipo para cromatografía de líquidos con un detector ultravioleta ajustado a 230 nm y una columna de 12,5 cm × 4,0 mm con fase estacionaria constituida por octadecilsilano químicamente unido a partículas porosas de sílice de 5 µm de diámetro. El caudal debe ser aproximadamente 1,0 ml por minuto.

Fase móvil - Acetonitrilo y una solución de aproximadamente 2 g por litro de fosfato monobásico de potasio, 1 g por litro de fosfato dibásico

de sodio y 2 g por litro de sulfato ácido de tetrabutylamonio (50:50). Filtrar y desgasificar. Hacer los ajustes necesarios (ver *Aptitud del sistema* en 100. *Cromatografía*).

Solución muestra - Disolver 50 mg de Niclosamida en metanol, calentando suavemente. Enfriar y diluir a 50 ml con el mismo solvente.

Solución estándar - Diluir 1,0 ml de la *Solución muestra* a 100 ml con acetonitrilo. Diluir 1,0 ml de esta solución a 20,0 ml con acetonitrilo.

Aptitud del sistema (ver 100. *Cromatografía*) - Cromatografiar la *Solución estándar* y registrar las respuestas de los picos según se indica en *Procedimiento*: ajustar la sensibilidad del sistema de manera tal que la altura del pico principal en el cromatograma obtenido a partir de la *Preparación estándar* sea al menos el 20 % de la escala completa del registrador.

Procedimiento - Inyectar por separado en el cromatógrafo volúmenes iguales (aproximadamente 20 µl) de la *Solución estándar* y la *Solución muestra*. Desarrollar los cromatogramas durante por lo menos dos veces el tiempo de retención de niclosamida. Si en el cromatograma obtenido a partir de la *Solución muestra* aparecen picos distintos de los que corresponden a niclosamida y al solvente, la suma de sus respuestas no debe ser mayor que 4 veces la respuesta del pico principal obtenido con la *Solución estándar* (0,2 %). Descartar cualquier pico con una respuesta 10 veces menor que la respuesta del pico de niclosamida obtenido con la *Solución estándar*.

Ácido 5-clorosalicílico

Solución muestra - A 1,0 g de Niclosamida, agregar 15 ml de agua y calentar a ebullición durante 2 minutos. Enfriar, filtrar y lavar el filtro. Recolectar el filtrado y los lavados, combinarlos y completar a 20,0 ml con agua.

Solución estándar - Disolver 30 mg de ácido 5-clorosalicílico con 20 ml de metanol y diluir a 100 ml con agua. Diluir 1,0 ml de esta solución a 100 ml con agua.

Procedimiento - A 10,0 ml de la *Solución muestra* y 10,0 ml de la *Solución estándar*, agregar por separado 0,1 ml de solución de cloruro férrico al 1,3 %: si la *Solución muestra* desarrolla un color violeta, éste no debe ser más intenso que el de la *Solución estándar* (60 ppm).

2-Cloro-4-nitroanilina

Solución muestra - A 250 mg de Niclosamida, agregar 5 ml de metanol, calentar a ebullición, enfriar y agregar 45 ml de ácido clorhídrico 1,0 M. Calentar nuevamente a ebullición, enfriar y filtrar. Diluir el filtrado a 50,0 ml con ácido clorhídrico 1,0 M.

Solución estándar - Disolver 50 mg de 2-cloro-4-nitroanilina en metanol y diluir a 100 ml con el mismo solvente. Diluir 1,0 ml de esta solución a 100 ml con metanol. Diluir 2,0 ml de esta solución a 20,0 ml con ácido clorhídrico 1,0 M.

Procedimiento - A 10,0 ml de la *Solución muestra* y 10,0 ml de la *Solución estándar*, enfriados en un baño de hielo, agregar por separado 0,5 ml de una solución de nitrito de sodio al 0,5 % y dejar en reposo durante 3 minutos. Agregar 1 ml de una solución de sulfamato de amonio al 2 %, agitar, dejar en reposo durante 3 minutos y agregar 1 ml de una solución de diclorhidrato de *N*-(1-naftil)etilendiamina al 0,5 %: si la *Solución muestra* desarrolla un color violeta-rosado, éste no debe ser más intenso que el de la *Solución estándar* (100 ppm).

Cloruro

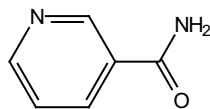
Solución muestra - Calentar a ebullición 2 g de Niclosamida en una mezcla de 1,2 ml de ácido acético y 40 ml de agua, durante 2 minutos. Enfriar y filtrar. Diluir 2 ml del filtrado a 15 ml con agua.

Procedimiento - A 15 ml de la *Solución muestra* agregar 1 ml de ácido nítrico al 12,5 % y transferir esta mezcla a un tubo de Nessler que contenga 1 ml de nitrato de plata (SR). Preparar una solución de comparación en las mismas condiciones, empleando una mezcla constituida por 10 ml de solución de cloruro (5 ppm) (SL) y 5 ml de agua. Examinar los tubos lateralmente sobre un fondo negro. Luego de 5 minutos, protegida de la luz, si la *Solución muestra* presenta opalescencia, ésta no debe ser más intensa que la de la solución de comparación (500 ppm).

VALORACIÓN

Disolver 300 mg de Niclosamida en 80 ml de una mezcla de acetona y metanol (50:50). Titular con hidróxido de tetrabutilamonio 0,1 N (SV), determinando el punto final potenciométricamente. Realizar una determinación con un blanco y hacer las correcciones necesarias (ver 780. *Volumetría*). Cada ml de hidróxido de tetrabutilamonio 0,1 N equivale a 32,71 mg de $C_{13}H_8Cl_2N_2O_4$.

NICOTINAMIDA



$C_6H_6N_2O$ PM: 122,1 98-92-0

Sinonimia – Niacinamida.

Definición - Nicotinamida es 3-Piridincarboxamida. Debe contener no menos de 98,5 por ciento y no más de 101,5 por ciento de $C_6H_6N_2O$, calculado sobre la sustancia seca y debe cumplir con las siguientes especificaciones.

Caracteres generales - Polvo cristalino blanco, inodoro o prácticamente inodoro. Sus soluciones son neutras al tornasol. Fácilmente soluble en agua y alcohol; soluble en glicerina.

Presenta polimorfismo.

Sustancia de referencia - Nicotinamida SR-FA.

CONSERVACIÓN

En envases de cierre perfecto.

ENSAYOS

Identificación

A - Absorción infrarroja <460>. *En fase sólida.*

B - Absorción ultravioleta <470>

Solvente: agua.

Concentración: 20 μ g por ml.

Relación: A_{245}/A_{262} , entre 0,63 y 0,67.

Determinación del punto de fusión <260>

Entre 128 y 131 °C.

Determinación del residuo de ignición <270>

No más de 0,1 %.

Pérdida por secado <680>

Secar sobre gel de sílice durante 4 horas: no debe perder más de 0,5 % de su peso.

Límite de metales pesados <590>

Método II. No más de 0,003 %.

Ensayo de sustancias fácilmente carbonizables <350>

Disolver 200 mg de Nicotinamida en 5 ml de ácido sulfúrico (SR): la solución no debe presentar más color que la *Solución de comparación A*.

Impurezas orgánicas volátiles <520>

Método I.

VALORACIÓN

Sistema cromatográfico - Emplear un equipo para cromatografía de líquidos con un detector ultravioleta ajustado a 254 nm y una columna de 30 cm \times 3,9 mm con fase estacionaria constituida por octadecilsilano químicamente unido a partículas porosas de sílice de 3 a 10 μ m de diámetro. El caudal debe ser aproximadamente 2 ml por minuto.

Fase móvil - 1-Heptanosulfonato de sodio 0,005 M y metanol (70:30). Hacer los ajustes necesarios (ver *Aptitud del sistema* en 100. *Cromatografía*).

Preparación estándar - Pesar exactamente alrededor de 50 mg de Nicotinamida SR-FA, transferir a un matraz aforado de 100 ml, disolver en 3 ml de agua, completar a volumen con *Fase móvil* y mezclar. Transferir 4,0 ml de esta solución a un matraz aforado de 50,0 ml, completar a volumen con *Fase móvil* y mezclar.

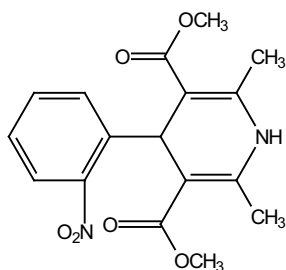
Preparación muestra - Proceder según se indica en *Preparación estándar*, excepto que se debe emplear Nicotinamida en lugar de Nicotinamida SR-FA.

Solución de resolución - Preparar una solución que contenga volúmenes iguales de *Preparación estándar* y de una solución de *Niacina* preparada en forma similar y con la misma concentración.

Aptitud del sistema (ver 100. *Cromatografía*) - Cromatografiar la *Solución de resolución* y registrar las respuestas de los picos según se indica en *Procedimiento*: la resolución *R* entre los picos de niacina y nicotinamida no debe ser menor de 3,0. Cromatografiar la *Preparación estándar* y registrar las respuestas de los picos según se indica en *Procedimiento*: la desviación estándar relativa para inyecciones repetidas no debe ser mayor de 2,0 %.

Procedimiento - Inyectar por separado en el cromatógrafo volúmenes iguales (aproximadamente 20 μ l) de la *Preparación estándar* y la *Preparación muestra*, registrar los cromatogramas y medir las respuestas de los picos principales. Calcular la cantidad de $C_6H_6N_2O$ en la porción de Niacinamida en ensayo.

NIFEDIPINA



$C_{17}H_{18}N_2O_6$ PM: 346,3 21829-25-4

Definición - Nifedipina es Éster dimetílico del ácido 1,4-dihidro-2,6-dimetil-4-(2-nitrofenil)-3,5-piridindicarboxílico. Debe contener no menos de 98,0 por ciento y no más de 102,0 por ciento de $C_{17}H_{18}N_2O_6$, calculado sobre la sustancia seca y debe cumplir con las siguientes especificaciones.

Caracteres generales - Polvo amarillo. Inestable por exposición a la luz. Fácilmente soluble en acetona; prácticamente insoluble en agua.

Presenta polimorfismo.

Sustancias de referencia - Nifedipina SR-FA. Impureza A de Nifedipina SR-FA: 2,6-dimetil-4-(2-nitrofenil)piridina-3,5-dicarboxilato de dimetilo (Análogo Nitrofenilpiridínico de Nifedipina). Impureza B de Nifedipina SR-FA: 2,6-dimetil-4-(2-nitrosifenil)piridina-3,5-dicarboxilato de dimetilo (Análogo Nitrosifenilpiridínico de Nifedipina).

CONSERVACIÓN

En envases inactivos de cierre perfecto.

ENSAYOS

[NOTA: cuando se expone a la luz diurna y a ciertas longitudes de onda de luz artificial Nifedipina se transforma fácilmente en el derivado nitrosifenilpiridínico (impureza B). La exposición a la luz ultravioleta lleva a la formación del derivado nitrosifenilpiridínico (impureza A). Preparar las soluciones en el momento de su uso, en la oscuridad o bajo luz fluorescente u otra luz de longitud de onda superior a 420 nm. Emplear material de vidrio inactivo.]

Identificación

A - Absorción infrarroja <460>. *En fase sólida*. [NOTA: no secar la muestra.]

B - Examinar los cromatogramas obtenidos en *Valoración*. El tiempo de retención del pico principal en el cromatograma obtenido a partir de la *Pre-*

paración muestra se debe corresponder con el obtenido con la *Preparación estándar*.

Determinación del punto de fusión <260>

Método I. Calentar el baño hasta una temperatura de 10 °C por debajo del punto de fusión esperado y aumentar a razón de $1,0 \pm 0,5$ °C por minuto. Insertar el capilar cuando la temperatura sea aproximadamente 5 °C por debajo del límite inferior del intervalo de fusión y continuar el calentamiento hasta completar la fusión: entre 171 y 175 °C.

Determinación del residuo de ignición <270>

No más de 0,1 %, empleándose una temperatura de ignición de 600 °C.

Pérdida por secado <680>

Secar a 105 °C hasta peso constante: no debe perder más de 0,5 % de su peso.

Límite de metales pesados <590>

Método II. No más de 0,001 %.

Titulación con ácido perclórico

Transferir 4 g de Nifedipina exactamente pesados a un erlenmeyer de 250 ml y disolver en 160 ml de ácido acético glacial con la ayuda de un baño de ultrasonido. Agregar 3 gotas de *p*-naftolbenceína (SR) y titular con ácido perclórico 0,1 N (SV) hasta punto final color verde. No deben consumirse más de 0,12 ml de ácido perclórico 0,1 N por gramo de Nifedipina.

Límite de cloruro y sulfato <560>

Transferir 5,0 g de Nifedipina a un vaso de precipitados de 150 ml y agregar 4,0 ml de ácido acético 6 N y 46 ml de agua. Calentar a ebullición cuidadosamente sobre una placa calefactora, enfriar y filtrar a través de papel libre de cloruro y sulfato. Emplear este filtrado para los ensayos de *Cloruro* y *Sulfato*.

Cloruro - Transferir 2,5 ml del filtrado a un tubo de Nessler de 50 ml y agregar 12,5 ml de agua. Transferir 10,0 ml de un control que contenga 8,2 µg de cloruro de sodio por ml (que corresponde a 5 µg de cloruro por ml) a otro tubo de Nessler, agregar 5,0 ml de agua y mezclar. Agregar a cada tubo 0,15 ml de ácido nítrico 0,3 M y 0,3 ml de nitrato de plata (SR) y mezclar: la opalescencia que presenta el filtrado no debe ser mayor que la del control (0,02 %).

Sulfato - A dos tubos de Nessler idénticos de 50 ml, transferir 1,5 ml de solución de sulfato que contenga suficiente sulfato de potasio disuelto en agua para obtener una concentración de 10 µg por ml de sulfato. Agregar a cada tubo, sucesivamente y con agitación constante, 0,75 ml de alcohol, 0,5 ml de una solución acuosa de cloruro de bario al

6,1 % y 0,25 ml de ácido acético 6 N. Agitar durante 30 segundos. Transferir a un tubo 15 ml de la solución de sulfato (*Control*). Transferir al otro tubo 3 ml del filtrado de Nifedipina y 12 ml de agua (*Solución muestra*): la turbidez que presenta la *Solución muestra* no debe ser mayor que la del *Control* (0,05 %).

Sustancias relacionadas

[NOTA: emplear material de vidrio inactínico. Realizar este ensayo rápidamente luego de preparar la *Solución estándar* y la *Solución muestra*.]

Sistema cromatográfico y Fase móvil - Proceder según se indica en *Valoración*.

Solución estándar de Nifedipina - Disolver una cantidad exactamente pesada de Nifedipina SR-FA en metanol (aproximadamente 1 mg por ml) y diluir cuantitativamente con *Fase móvil* para obtener una solución de aproximadamente 0,3 mg por ml.

Solución estándar A - Disolver una cantidad exactamente pesada de Impureza A de Nifedipina SR-FA en metanol (aproximadamente 1 mg por ml) y diluir cuantitativamente con *Fase móvil* para obtener una solución de aproximadamente 0,6 µg por ml.

Solución estándar B - Disolver una cantidad exactamente pesada de Impureza B de Nifedipina SR-FA en metanol (aproximadamente 1 mg por ml) y diluir cuantitativamente con *Fase móvil* para obtener una solución de aproximadamente 0,6 µg por ml.

Solución estándar - Transferir 5,0 ml de la *Solución estándar A* y 5 ml de la *Solución estándar B* a un recipiente apropiado, agregar 5,0 ml de *Fase móvil* y mezclar.

Solución muestra - Emplear la *Preparación muestra* obtenida en *Valoración*.

Solución de aptitud del sistema - Mezclar volúmenes iguales de la *Solución estándar de Nifedipina*, la *Solución estándar A* y la *Solución estándar B*.

Aptitud del sistema (ver 100. *Cromatografía*) - Cromatografiar la *Solución de aptitud del sistema* y registrar las respuestas de los picos según se indica en *Procedimiento*: los tiempos de retención relativos deben ser aproximadamente 0,8 para impureza A, 0,9 para impureza B y 1,0 para Nifedipina; la resolución *R* entre los picos de impureza A e impureza B no debe ser menor de 1,5; la resolución *R* entre los picos de impureza B y Nifedipina no debe ser menor de 1,0; la desviación estándar relativa para inyecciones repetidas no debe ser mayor de 10 %.

Procedimiento - Inyectar por separado en el cromatógrafo volúmenes iguales (aproximadamente 25 µl) de la *Solución estándar* y la *Solución*

muestra, registrar los cromatogramas y medir las respuestas de los picos principales. Calcular la cantidad de cada impureza en la porción de Nifedipina en ensayo, a partir de las respuestas de los picos de la sustancia relacionada correspondiente obtenidas con la *Solución muestra* y la *Solución estándar*. No debe contener más de 0,2 % de Impureza A y de Impureza B de Nifedipina.

Impurezas orgánicas volátiles <520>

Método III.

Solvente: dimetilsulfóxido.

VALORACIÓN

[NOTA: emplear material de vidrio inactínico. Realizar la *Valoración* rápidamente luego de preparar la *Preparación estándar* y la *Preparación muestra*.]

Sistema cromatográfico - Emplear un equipo para cromatografía de líquidos con un detector ultravioleta ajustado a 235 nm y una columna de 25 cm × 4,6 mm con fase estacionaria constituida por octadecilsilano químicamente unido a partículas porosas de sílice de 5 µm de diámetro. El caudal debe ser aproximadamente 1,0 ml por minuto.

Fase móvil - Agua, acetonitrilo y metanol (50:25:25). Filtrar y desgasificar. Hacer los ajustes necesarios (ver *Aptitud del sistema* en 100. *Cromatografía*).

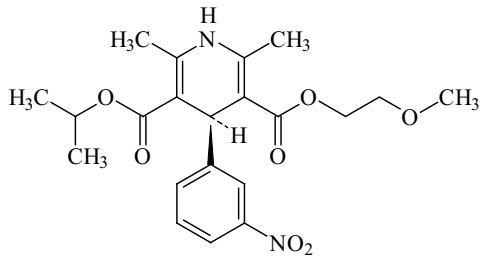
Preparación estándar - Disolver una cantidad exactamente pesada de Nifedipina SR-FA en metanol (aproximadamente 1 mg por ml) y diluir cuantitativamente con *Fase móvil* para obtener una solución de aproximadamente 0,1 mg por ml.

Preparación muestra - Pesar exactamente alrededor de 25 mg de Nifedipina, transferir a un matraz aforado de 250 ml, disolver en 25 ml de metanol, completar a volumen con *Fase móvil* y mezclar para obtener una solución de aproximadamente 0,1 mg por ml.

Aptitud del sistema (ver 100. *Cromatografía*) - Cromatografiar la *Preparación estándar* y registrar las respuestas de los picos según se indica en *Procedimiento*: la eficiencia de la columna no debe ser menor de 4.000 platos teóricos; el factor de asimetría no debe ser mayor de 1,5; la desviación estándar relativa para inyecciones repetidas no debe ser mayor de 1,0 %.

Procedimiento - Inyectar por separado en el cromatógrafo volúmenes iguales (aproximadamente 25 µl) de la *Preparación estándar* y la *Preparación muestra*, registrar los cromatogramas y medir las respuestas de los picos principales. Calcular la cantidad de C₁₇H₁₈N₂O₆ en la porción de Nifedipina en ensayo.

NIMODIPINA



C₂₁H₂₆N₂O₇

PM: 418,4

66085-59-4

Sinonimia - Nimodipino.

Definición - Nimodipina es el Éster 2-metoxietil 1-metiletil del ácido 1,4-dihidro-2,6-dimetil-4-(3-nitrofenil)-3,5-piridino dicarboxílico. Debe contener no menos de 98,5 por ciento y no más de 101,5 por ciento de C₂₁H₂₆N₂O₇, calculado sobre la sustancia seca y debe cumplir con las siguientes especificaciones.

Caracteres generales - Polvo cristalino amarillo o amarillo pálido. Fácilmente soluble en acetato de etilo; moderadamente soluble en alcohol; prácticamente insoluble en agua. Su exposición a la luz ultravioleta lleva a la formación del derivado nitro-piridina.

Presenta polimorfismo.

Sustancias de referencia - Nimodipina SR-FA. Impureza A de Nimodipina SR-FA: 2,6-dimetil-4-(3-nitrofenil)piridin-3,5-dicarboxilato de 2-metoxietil-1-metiletilo.

CONSERVACIÓN

En envases inactínicos de cierre perfecto, a 25 °C.

ENSAYOS

[NOTA: proteger la muestra, la *Sustancia de referencia* y las soluciones que las contengan de la luz, realizando todos los procedimientos inmediatamente luego de preparadas las soluciones y empleando material de vidrio inactínico].

Identificación

A - Absorción infrarroja <460>. *En fase sólida*. [NOTA: si los espectros obtenidos presentan diferencias, registrarlos nuevamente a partir de soluciones al 2,0 % en cloruro de metileno, tanto de la muestra como de la *Sustancia de referencia*, empleando una celda de 0,2 mm de paso óptico].

B - Examinar los cromatogramas obtenidos en *Sustancias relacionadas*. El tiempo de retención del pico principal en el cromatograma obtenido a

partir de la *Solución muestra* se debe corresponder con el obtenido con la *Solución estándar A*.

Determinación de la rotación óptica <170>

Rotación específica: Entre -0,10° y +0,10°.

Solución muestra: 50 mg por ml en acetona.

Determinación del residuo de ignición <270>

No más de 0,1 %.

Sustancias relacionadas

Sistema cromatográfico - Emplear un equipo para cromatografía de líquidos con un detector ultravioleta ajustado a 235 nm y una columna de 12,5 cm × 4,6 mm con fase estacionaria constituida por octadecilsilano químicamente unido a partículas porosas de sílice de 3 a 10 µm de diámetro. Mantener la columna a 40 °C. El caudal debe ser aproximadamente 2,0 ml por minuto.

Fase móvil - Agua, metanol y tetrahidrofurano (3:1:1). Filtrar y desgasificar. Hacer los ajustes necesarios (ver *Aptitud del sistema* en 100. *Cromatografía*).

Solución muestra - Pesar exactamente alrededor de 40 mg de Nimodipina y transferir a un matraz aforado de 25 ml. Disolver en 2,5 ml de tetrahidrofurano, completar a volumen con *Fase móvil* y mezclar.

Solución estándar A - Pesar exactamente alrededor de 40 mg de Nimodipina SR-FA y transferir a un matraz aforado de 25 ml. Disolver en 2,5 ml de tetrahidrofurano, completar a volumen con *Fase móvil* y mezclar. Transferir 1,0 ml de esta solución a un matraz aforado de 100 ml, completar a volumen con *Fase móvil* y mezclar. Transferir 2,0 ml de esta solución a un matraz aforado de 10 ml, completar a volumen con el mismo solvente y mezclar.

Solución estándar B - Pesar exactamente alrededor de 20 mg de Impureza A de Nimodipina SR-FA y transferir a un matraz aforado de 25 ml. Disolver en 2,5 ml de tetrahidrofurano, completar a volumen con *Fase móvil* y mezclar. Transferir 5,0 ml de esta solución a un matraz aforado de 100 ml, completar a volumen con el mismo solvente y mezclar.

Solución estándar C - Transferir 2,5 ml de *Solución muestra* a un matraz aforado de 100 ml, completar a volumen con *Fase móvil* y mezclar.

Solución estándar D - Transferir 1,0 ml de *Solución estándar B* y 1,0 ml de *Solución estándar C* a un matraz aforado de 25 ml, completar a volumen con *Fase móvil* y mezclar.

Aptitud del sistema - Cromatografiar la *Solución estándar D* y registrar las respuestas de los picos según se indica en *Procedimiento*: los tiempos de retención relativos deben ser aproximadamente

0,9 para impureza A de Nimodipina y 1,0 para Nimodipina; la resolución *R* entre los picos de impureza A de Nimodipina y Nimodipina no debe ser menor de 1,5; la desviación estándar relativa para inyecciones repetidas no debe ser menor de 2,0 %.

Procedimiento - Inyectar por separado en el cromatógrafo volúmenes iguales (aproximadamente 20 µl) de la *Solución muestra*, la *Solución estándar A* y la *Solución estándar D*. Registrar el cromatograma de la *Solución muestra* durante al menos cuatro veces el tiempo de retención de Nimodipina y medir las respuestas de todos los picos. Calcular el porcentaje de la impureza A de Nimodipina en la porción de Nimodipina en ensayo con respecto a la respuesta del pico de impureza A de Nimodipina en la *Solución estándar D*: no debe contener más de 0,1 % de impureza A de Nimodipina. Calcular el porcentaje de cualquier otra impureza de Nimodipina en la porción de Nimodipina en ensayo con respecto a la respuesta del pico de principal en la *Solución estándar A*: no debe contener más de 0,2 % de cualquier otra impureza individual y la sumatoria de impurezas totales no debe ser mayor de 0,5 %. Ignorar cualquier pico con una respuesta menor de 0,5 veces la respuesta del pico principal obtenido con la *Solución estándar D*.

Pérdida por secado <680>

Secar a 105 °C durante 4 horas: no debe perder más de 0,5 % de su peso.

VALORACIÓN

Pesar exactamente alrededor de 180 mg de Nimodipina y transferir a un vaso de precipitados de 100 ml. Disolver, calentando suavemente y con agitación, en una mezcla de 25 ml de alcohol butílico terciario y 25 ml de ácido perclórico (SR). Agregar 0,1 ml de ferroína (SR) y titular con sulfato cérico 0,1 N (SV). Realizar una determinación con un blanco y hacer las correcciones necesarias (ver 780. *Volumetría*). Cada ml de sulfato cérico 0,1 N equivale a 20,92 mg de $C_{21}H_{26}N_2O_7$.

NISTATINA

1400-61-9

Definición - Nistatina es una sustancia o una mezcla de dos o más sustancias producidas por el crecimiento de *Streptomyces noursei* (Streptomyce-taceae). Debe tener una potencia de no menos de 4.400 Unidades de Nistatina por mg o, cuando es destinada a la preparación extemporánea de suspen-siones orales, no menos de 5.000 Unidades de Nis-tatina por mg y debe cumplir con las siguientes especificaciones.

Caracteres generales - Polvo de color amarillo a pardusco. Higroscópico. Se altera por exposición prolongada a la luz, al calor y al aire. Poco soluble a moderadamente soluble en metanol, alcohol *n*-propílico y alcohol *n*-butílico; prácticamente insoluble en agua y alcohol; insoluble en cloroformo y éter.

Sustancia de referencia - Nistatina SR-FA

CONSERVACIÓN

En envases inactínicos de cierre perfecto y en un sitio fresco.

ENSAYOS

Identificación

Absorción ultravioleta <470>. Transferir 50 mg de Nistatina a un matraz aforado de 100 ml con tapón de vidrio. Agregar 25 ml de metanol y 5 ml de ácido acético glacial, completar a volumen con metanol y mezclar. Transferir 2 ml de esta solución a un matraz aforado de 100 ml, completar a volu-men con metanol y mezclar para obtener una solu-ción de aproximadamente 10 µg por ml.

Relación: la relación (A_{230}/A_{279}) debe estar com-prendida entre 0,9 y 1,25.

Determinación del pH <250>

Entre 6,0 y 8,0, determinado sobre una suspen-sión acuosa al 3 %.

Determinación del residuo de ignición <270>

No más de 3,5 %.

Pérdida por secado <680>

Pesar exactamente alrededor de 100 mg de Nis-tatina, secar en un pesafiltro provisto de tapa con perforación capilar, al vacío a una presión que no exceda los 5 mm Hg a 60 °C durante 3 horas: no debe perder más de 5,0 % de su peso.

Ensayo de toxicidad anormal <360>

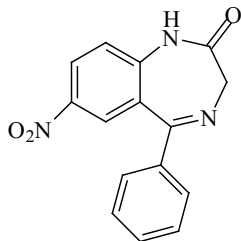
Cuando la Nistatina esté destinada a la prepara-ción de formas farmacéuticas de administración por vía oral debe cumplir con este ensayo. Inyectar a

cada ratón, por vía intraperitoneal, una cantidad de Nistatina equivalente a no menos de 600 Unidades de Nistatina, como suspensión en 0,5 ml de una solución de *Goma arábica* al 0,5 %.

VALORACIÓN

Proceder según se indica en 770. *Valoración microbiológica de antibióticos.*

NITRAZEPAM



$C_{15}H_{11}N_3O_3$ PM: 281,3 146-22-5

Definición - Nitrazepam es 1,3-Dihidro-7-nitro-5-fenil-2H-1,4-benzodiazepin-2-ona. Debe contener no menos de 99,0 por ciento y no más de 101,0 por ciento de $C_{15}H_{11}N_3O_3$, calculado sobre la sustancia seca y debe cumplir con las siguientes especificaciones.

Caracteres generales - Polvo cristalino amarillo. Soluble en acetona; poco soluble en alcohol y éter; prácticamente insoluble en agua.

Sustancias de referencia - Nitrazepam SR-FA. Impureza A de Nitrazepam SR-FA: 3-Amino-6-nitro-4-fenilquinolin-2(1H)-ona.

CONSERVACIÓN

En envases inactivos bien cerrados.

ENSAYOS

Identificación

A - Absorción infrarroja <460>. *En fase sólida.*

B - [NOTA: emplear recipientes de vidrio inactivo y medir las absorbancias de inmediato]. Disolver 25 mg de Nitrazepam en una solución al 0,5 % de ácido sulfúrico en metanol y diluir a 250 ml con el mismo solvente. Diluir 5 ml de esta solución a 100 ml con el mismo solvente y examinar bajo luz ultravioleta entre 230 y 350 nm (ver 470. *Espectrofotometría ultravioleta y visible*): esta solución debe presentar un máximo de absorción a 280 nm y el coeficiente de extinción específica $E(1\%, 1\text{ cm})$ a esta longitud de onda debe estar comprendido entre 890 y 950.

Determinación del punto de fusión <260>

Entre 226 y 230 °C.

Determinación del residuo de ignición <270>

No más de 0,1 %.

Sustancias relacionadas

[NOTA: realizar el siguiente ensayo protegido de la luz].

Fase estacionaria - Emplear una placa para cromatografía en capa delgada (ver 100. *Cromato-*

grafía), recubierta con gel de sílice para cromatografía con indicador de fluorescencia, de 0,25 mm de espesor.

Fase móvil - Nitrometano y acetato de etilo (85:15).

Solución muestra - Disolver 200 mg de Nitrazepam en acetona y diluir a 10 ml con el mismo solvente. [NOTA: preparar esta solución en el momento de su uso].

Solución estándar A - Disolver 10 mg de aminonitrobenzofenona en acetona y diluir a 100 ml con el mismo solvente. Diluir 10 ml de esta solución a 50 ml con acetona.

Solución estándar B - Disolver 10 mg de Impureza A de Nitrazepam SR-FA en acetona y diluir a 100 ml con el mismo solvente. Diluir 10 ml de esta solución a 50 ml con acetona.

Solución estándar C - Diluir 1 ml de *Solución muestra* a 20 ml con acetona. Diluir 1 ml de esta solución a 50 ml con acetona.

Procedimiento - Aplicar por separado sobre la placa 10 μl de la *Solución muestra* y 10 μl de las *Soluciones estándar A, B y C*. Dejar secar las aplicaciones y desarrollar los cromatogramas hasta que el frente del solvente haya recorrido aproximadamente tres cuartas partes de la longitud de la placa. Retirar la placa de la cámara, dejar secar al aire y examinar bajo luz ultravioleta a 254 nm: la mancha correspondiente a aminonitrobenzofenona en el cromatograma obtenido a partir de la *Solución muestra* no debe ser más intensa que la obtenida con la *Solución estándar A* (0,1 %); la mancha correspondiente a impureza A de nitrazepam en el cromatograma obtenido a partir de la *Solución muestra* no debe ser más intensa que la obtenida con la *Solución estándar B* (0,1 %); a excepción de la mancha principal y las manchas correspondientes a aminonitrobenzofenona y a impureza A de nitrazepam en el cromatograma obtenido a partir de la *Solución muestra*, ninguna mancha debe ser más intensa que la obtenida con la *Solución estándar C* (0,1 %).

Límite de metales pesados <590>

Método VII. Preparar la *Solución muestra* a partir de 1,0 g de Nitrazepam y la *Solución estándar* empleando 2 ml de *Solución estándar de plomo* (10 ppm). No más de 0,002 %.

Pérdida por secado <680>

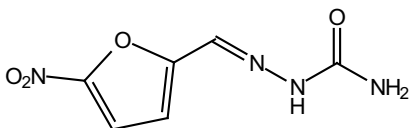
Secar entre 100 y 105 °C durante 4 horas: no debe perder más de 0,5 % de su peso.

VALORACIÓN

Pesar exactamente alrededor de 250 mg de Nitrazepam, disolver en 25 ml de anhídrido acético y titular con ácido perclórico 0,1 N (SV), determi-

nando el punto final potenciométricamente. Realizar una determinación con un blanco y hacer las correcciones necesarias (ver 780. *Volumetría*). Cada ml de ácido perclórico 0,1 N equivale a 28,13 mg de $C_{15}H_{11}N_3O_3$.

NITROFURAL



$C_6H_6N_4O_4$ PM: 198,1 59-87-0

Sinonimia - Nitrofurazona.

Definición - Nitrofural es 2-[(5-Nitro-2-furil)metil]-hidrazincarboxamida. Debe contener no menos de 98,0 por ciento y no más de 102,0 por ciento de $C_6H_6N_4O_4$, calculado sobre la sustancia seca y debe cumplir con las siguientes especificaciones.

Caracteres generales - Polvo cristalino amarillo. Se oscurece lentamente por exposición a la luz. Funde aproximadamente a 236 °C, con descomposición. Soluble en dimetilformamida; muy poco soluble en alcohol y agua; poco soluble en propilenglicol y mezclas de polietilenglicol; prácticamente insoluble en cloroformo y éter.

Sustancias de referencia - Nitrofural SR-FA. Impureza A de Nitrofural: 5-Nitro-2-furfuraldiazina SR-FA

CONSERVACIÓN

En envases inactivos de cierre perfecto, evitando la exposición a la luz directa y al calor excesivo.

ENSAYOS

[NOTA: evitar exponer las soluciones de Nitrofural a la luz directa, al calor excesivo y a las sustancias alcalinas.]

Identificación

A - Absorción infrarroja <460>. *En fase sólida.*

B - Absorción ultravioleta <470>.

Concentración: 8 µg por ml, preparada según se indica en *Valoración*.

Relación de absorbancias A_{306}/A_{375} : no debe ser mayor a 0,25.

C - Disolver 400 mg de hidróxido de potasio en 10 ml de alcohol. Inmediatamente antes de su uso, diluir esta solución a 100 ml con dimetilformamida. A 10 ml de la solución preparada agregar unos pocos cristales de Nitrofural: se debe producir una solución color púrpura.

Determinación del pH <250>

Suspender 1 g de Nitrofural en 100 ml de agua, agitar durante 15 minutos, dejar que la suspensión

sedimente y filtrar: el pH del filtrado debe estar comprendido entre 5,0 y 7,5.

Pérdida por secado <680>

Secar a 105 °C durante 1 hora: no debe perder más de 0,5 % de su peso.

Determinación del residuo de ignición <270>

No más de 0,1 %.

Impurezas comunes <510>

Solución muestra y Solución estándar: emplear dimetilformamida como solvente.

Volumen de aplicación: 10 µl.

Fase móvil: cloroformo, metanol e hidróxido de amonio (20:8:1), en una cámara no saturada.

Revelador: 1.

Límite de 5-nitro-2-furfuraldiazina

Fase estacionaria - Emplear una placa para cromatografía en capa delgada (ver 100. *Cromatografía*) recubierta con gel de sílice para cromatografía, de 0,5 mm de espesor.

Fase móvil - Acetato de etilo y ciclohexano (4:1).

Solución estándar - Transferir 50,0 mg de 5-Nitro-2-furfuraldiazina SR-FA a un matraz aforado de 100 ml, disolver en dimetilformamida, completar a volumen con el mismo solvente y mezclar. Transferir 5,0 ml de esta solución a un matraz aforado de 25 ml, agregar 10 ml de dimetilformamida, completar a volumen con acetona y mezclar.

Solución muestra - Transferir 2,0 g de Nitrofural a un matraz aforado de 100 ml. Disolver en 60 ml de dimetilformamida, completar a volumen con acetona y mezclar.

Procedimiento - Aplicar por separado sobre la placa 5 µl de la *Solución estándar* y 5 µl de la *Solución muestra*. Dejar secar las aplicaciones y desarrollar los cromatogramas hasta que el frente del solvente haya recorrido aproximadamente tres cuartas partes de la longitud de la placa. Retirar la placa de la cámara y marcar el frente del solvente. Examinar la mancha producida por la *Solución estándar* y la mancha producida por la *Solución muestra*, con el mismo valor de R_f , con un densitómetro apropiado, equipado con un filtro cuya máxima transmitancia se encuentre a 254 nm. La integración de la intensidad de energía absorbida, barriendo el área de la mancha de la *Solución muestra* no debe ser mayor que la correspondiente integración proveniente de la mancha de la *Solución estándar* (0,5 %).

VALORACIÓN

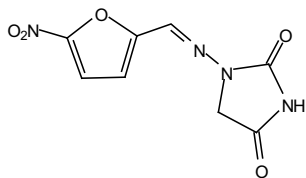
Preparación muestra - Pesar exactamente alrededor de 100 mg de Nitrofural, previamente seca-

dos, transferir a un matraz aforado de 250 ml, disolver en 50 ml de dimetilformamida, completar a volumen con agua y mezclar. Transferir 5,0 ml de esta solución a un matraz aforado de 250 ml, completar a volumen con agua y mezclar.

Preparación estándar - Preparar una solución de Nitrofural SR-FA de aproximadamente 8 µg por ml en el mismo medio empleado en la *Preparación muestra*.

Procedimiento - Determinar concomitantemente las absorbancias de la *Preparación muestra* y la *Preparación estándar*, en celdas de 1 cm a la longitud de onda de máxima absorción, a 375 nm, empleando agua como blanco (ver 470. *Espectrofotometría ultravioleta y visible*). Calcular la cantidad de $C_6H_6N_4O_4$ en la porción de Nitrofural en ensayo.

NITROFURANTOÍNA



$C_8H_6N_4O_5$ PM: 238,2 67-20-9
Monohidrato PM: 256,2 17140-81-7

Definición - Nitrofurantoina es 1-[[[5-Nitro-2-furanyl]metil]amino]-2,4-imidazolidinodiona. Es anhidra o contiene una molécula de agua de hidratación. Debe contener no menos de 98,0 por ciento y no más de 102,0 por ciento de $C_8H_6N_4O_5$, calculado sobre la sustancia anhidra y debe cumplir con las siguientes especificaciones.

Caracteres generales - Cristales amarillo limón o polvo fino. Inodoro. Soluble en dimetilformamida; muy poco soluble en agua y alcohol. Presenta polimorfismo.

Sustancia de referencia - Nitrofurantoina SR-FA.

CONSERVACIÓN

En envases inactínicos de cierre perfecto.

ENSAYOS

[NOTA: la Nitrofurantoina y sus soluciones se decoloran en presencia de álcalis y por exposición a la luz; se descompone en contacto con metales, a excepción de acero inoxidable y aluminio.]

Identificación

A - Absorción infrarroja <460>. *En suspensión*. [NOTA: secar previamente la muestra a 140 °C durante 30 minutos.]

B - Examinar los cromatogramas obtenidos en *Valoración*. El tiempo de retención del pico principal en el cromatograma obtenido a partir de la *Preparación muestra* se debe corresponder con obtenido con la *Preparación estándar*.

Pérdida por secado <680>

Secar a 140 °C durante 30 minutos: la forma anhidra no debe perder más de 1,0 % de su peso y la forma hidratada entre 6,5 y 7,5 %.

Límite de diacetato de nitrofurfural

Fase estacionaria - Emplear una placa para cromatografía en capa delgada (ver 100. *Cromatografía*) recubierta con gel de sílice para cromatografía con indicador de fluorescencia, de 0,25 mm de espesor.

Fase móvil - Cloroformo y metanol (9:1).

Solución estándar - Disolver una cantidad exactamente pesada de diacetato de nitrofurfural en una mezcla de dimetilformamida y acetona (1 en 10) para obtener una solución con una concentración de aproximadamente 100 µg por ml.

Solución muestra - Transferir 100 mg de Nitrofurantoina a un matraz aforado de 10 ml, disolver en 1 ml de dimetilformamida, agregar acetona a volumen y mezclar.

Revelador - Emplear una solución preparada disolviendo 0,75 g de clorhidrato de fenilhidracina en 50 ml de agua. Decolorar con carbón activado, agregar 25 ml de ácido clorhídrico y mezclar con agua para obtener un volumen de 200 ml.

Procedimiento - Aplicar por separado sobre la placa 10 µl de la *Solución muestra* y 10 µl de la *Solución estándar*. Dejar secar las aplicaciones y desarrollar los cromatogramas hasta que el frente del solvente haya recorrido aproximadamente tres cuartas partes de la longitud de la placa. Retirar la placa de la cámara, marcar el frente del solvente, dejar secar al aire durante 5 minutos y calentar la placa a 105 °C durante 5 minutos. Retirar la placa de la estufa y, mientras esté todavía caliente, pulverizar sobre la placa con *Revelador*: ninguna mancha con un R_f de aproximadamente 0,7 en el cromatograma obtenido a partir de la *Solución muestra* debe ser mayor en tamaño o intensidad que la obtenida con la *Solución estándar* al mismo valor de R_f (1,0 % de diacetato de nitrofurfural).

Límite de nitrofurazona

Sistema cromatográfico - Emplear un equipo para cromatografía de líquidos con un detector ultravioleta ajustado a 375 nm y una columna de 30 cm × 3,9 mm con fase estacionaria constituida por octadecilsilano químicamente unido a partículas porosas de sílice de 3 a 10 µm de diámetro. El caudal debe ser aproximadamente 1,6 ml por minuto.

Solución reguladora de fosfato de pH 7,0 - Proceder según se indica en *Valoración*.

Fase móvil - *Solución reguladora de fosfato de pH 7,0* y tetrahidrofurano (9:1). Filtrar y desgasificar. Hacer los ajustes necesarios (ver *Aptitud del sistema* en 100. *Cromatografía*).

Solución estándar - Preparar una solución de *nitrofurazona* en dimetilformamida para obtener una concentración de aproximadamente 5,0 µg por ml. Transferir 2 ml de esta solución a un matraz con tapón de vidrio, agregar 20,0 ml de agua y mezclar.

Solución muestra - Transferir 100 mg de Nitrofurantoina a un matraz de 25 ml con tapón de vidrio y disolver en 2,0 ml de dimetilformamida. Agregar

20,0 ml de agua, mezclar y dejar reposar durante 15 minutos para permitir que se forme un precipitado. Filtrar una porción de la solución a través de un filtro de membrana de nylon de 0,45 μm de porosidad y emplear el filtrado transparente.

Solución de resolución - Preparar una solución en dimetilformamida con concentraciones de aproximadamente 5,0 μg de nitrofurazona y nitrofurantoína por ml. Diluir 1 ml de esta solución con 10 ml de *Fase móvil*.

Aptitud del sistema (ver 100. *Cromatografía*) - Cromatografiar la *Solución estándar* y registrar las respuestas de los picos según se indica en *Procedimiento*: el tiempo de retención del pico de nitrofurazona debe ser aproximadamente 10,5 minutos; la desviación estándar relativa para inyecciones repetidas no debe ser mayor de 2,0 %. Cromatografiar la *Solución de resolución* y registrar las respuestas de los picos según se indica en *Procedimiento*: la resolución *R* entre los picos de nitrofurazona y nitrofurantoína no debe ser menor de 4,0.

Procedimiento - Inyectar por separado en el cromatógrafo volúmenes iguales (entre 60 y 100 μl) de la *Solución estándar* y la *Solución muestra*, registrar los cromatogramas y medir las respuestas de todos los picos. Si aparece un pico en el cromatograma obtenido a partir de la *Solución muestra* con un tiempo de retención correspondiente al pico principal de la *Solución estándar* este no debe ser mayor que la respuesta del pico principal obtenido con la *Solución estándar* (0,01 %).

VALORACIÓN

Sistema cromatográfico - Emplear un equipo para cromatografía de líquidos con un detector ultravioleta ajustado a 254 nm y una columna de 30 cm \times 3,9 mm con fase estacionaria constituida por octadecilsilano químicamente unido a partículas porosas de sílice de 3 a 10 μm de diámetro.

Solución reguladora de fosfato de pH 7,0 - Disolver 6,8 g de fosfato monobásico de potasio en aproximadamente 500 ml de agua. Agregar suficiente hidróxido de sodio 1,0 N para ajustar a pH 7,0 (aproximadamente 30 ml), diluir con agua a 1 litro y mezclar.

Fase móvil - *Solución reguladora de fosfato de pH 7,0* y acetonitrilo (88:12). Filtrar y desgasificar. Hacer los ajustes necesarios (ver *Aptitud del sistema* en 100. *Cromatografía*).

Solución del estándar interno - Preparar una solución de acetanilida de aproximadamente 1 mg por ml.

Preparación estándar - Pesar exactamente alrededor de 50 mg de Nitrofurantoína SR-FA, transferir a un matraz con tapón de vidrio, agregar

40,0 ml de dimetilformamida y disolver. Agregar 50,0 ml de *Solución del estándar interno* y mezclar.

Preparación muestra - Pesar exactamente alrededor de 50 mg de Nitrofurantoína, transferir a un matraz con tapón de vidrio, agregar 40,0 ml de dimetilformamida y disolver. Agregar 50,0 ml de *Solución del estándar interno* y mezclar.

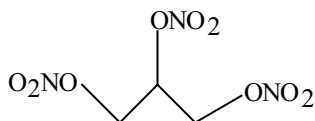
Aptitud del sistema (ver 100. *Cromatografía*) - Cromatografiar la *Preparación estándar* y registrar las respuestas de los picos según se indica en *Procedimiento*: el tiempo de retención del pico de nitrofurantoína debe ser aproximadamente 8 minutos; la resolución *R* entre los picos de acetanilida y nitrofurantoína no debe ser menor de 3,0; la desviación estándar relativa del cociente de las respuestas de los picos para inyecciones repetidas no debe ser mayor de 2,0 %.

Procedimiento - Inyectar por separado en el cromatógrafo volúmenes iguales (entre 5 y 10 μl) de la *Preparación estándar* y la *Preparación muestra*, registrar los cromatogramas y medir las respuestas de los picos principales. Calcular la cantidad de $\text{C}_8\text{H}_6\text{N}_4\text{O}_5$ en la porción de Nitrofurantoína en ensayo.

ROTULADO

Indicar en el rótulo si es anhidra o monohidrato.

NITROGLICERINA DILUIDA



$C_3H_5N_3O_9$ PM: 227,1 55-63-0

Sinonimia - Trinitrato de Glicerilo.

Definición - Nitroglicerina Diluida es una mezcla de nitroglicerina (trinitrato de 1,2,3-propanotriol) con lactosa, dextrosa, alcohol, propilenglicol, u otros excipientes que permitan un tratamiento seguro. La mezcla generalmente contiene no más de 10,0 por ciento de Nitroglicerina ($C_3H_5N_3O_9$). Debe contener no menos de 90,0 por ciento y no más de 110,0 por ciento de la cantidad declarada de $C_3H_5N_3O_9$ y debe cumplir con las siguientes especificaciones.

Caracteres generales - Cuando se diluye con lactosa, es un polvo blanco inodoro. Si se diluye con propilenglicol o alcohol es un líquido límpido e incoloro o de color amarillo pálido. [NOTA: la nitroglicerina no diluida es un líquido denso, explosivo e inflamable, de un color entre blanco y amarillo pálido]. La Nitroglicerina no diluida es soluble en acetato de etilo, acetona, ácido acético glacial, alcohol, benceno cloroformo, cloruro de metileno, disulfuro de carbono, éter etílico, fenol, metanol, nitrobenzono y tolueno; poco soluble en agua.

Sustancia de referencia - Nitroglicerina Diluida SR-FA.

CONSERVACIÓN

En envases inactínicos de cierre perfecto. Conservar a 25°C. Proteger de la exposición al calor excesivo.

Precaución - Considerar la concentración y cantidad de nitroglicerina ($C_3H_5N_3O_9$) presente en la Nitroglicerina Diluida, tomando las precauciones necesarias en el tratamiento de este material. La Nitroglicerina es un explosivo muy potente y puede detonar por percusión o calor excesivo. No debe ser aislada.

ENSAYOS

Identificación

A - Examinar los cromatogramas obtenidos en Pureza cromatográfica. El valor de R_f de la mancha principal en el cromatograma obtenido a partir

de la *Solución muestra de identificación* se debe corresponder con el de la *Solución estándar*.

B - Examinar los cromatogramas obtenidos en *Valoración*. El tiempo de retención del pico principal en el cromatograma obtenido a partir de la *Preparación muestra* se debe corresponder con el de la *Preparación estándar*.

Pureza cromatográfica

Fase estacionaria - Emplear una placa para cromatografía en capa delgada (ver 100. *Cromatografía*) recubierta con gel de sílice para cromatografía con indicador de fluorescencia, de 0,25 mm de espesor.

Fase móvil - Tolueno y acetato de etilo (4:1).

Revelador - Preparar una solución de difenilamina en metanol (1 en 100).

Solución estándar - Disolver una cantidad exactamente pesada de Nitroglicerina Diluida SR-FA en metanol y diluir cuantitativamente con el mismo solvente para obtener una solución de aproximadamente 400 µg de nitroglicerina por ml.

Solución muestra de identificación - Preparar una solución límpida de Nitroglicerina Diluida en metanol, equivalente a 400 µg de nitroglicerina por ml.

Solución muestra - Transferir una porción exactamente pesada de Nitroglicerina Diluida, equivalente a 100 mg de nitroglicerina, a un matraz aforado de 5 ml, disolver en metanol, completar a volumen con el mismo solvente y mezclar. Centrifugar, si fuera necesario, para obtener una solución límpida.

Procedimiento - Aplicar por separado sobre la placa 20 µl de la *Solución muestra*, 5, 10, 15 y 20 µl de las *Solución estándar* y 20 µl de la *Solución muestra de identificación*. Dejar secar las aplicaciones y desarrollar los cromatogramas hasta que el frente del solvente haya recorrido aproximadamente tres cuartas partes de la longitud de la placa. Retirar la placa de la cámara, marcar el frente del solvente y dejar secar al aire. Pulverizar sobre la placa con *Revelador*. Irradiar la placa bajo luz ultravioleta, a 254 y 366 nm durante 15 minutos y examinar: ninguna mancha secundaria en el cromatograma obtenido a partir de la *Solución muestra* debe ser más intensa que la mancha principal obtenida con la aplicación de 20 µl de *Solución estándar*. Comparar las intensidades de cualquier mancha secundaria observada en el cromatograma obtenido a partir de la *Solución muestra* con las manchas principales obtenidas en los cromatogramas de la *Solución estándar* (correspondientes a 0,5, 1,0, 1,5 y 2,0 %, respectivamente): la suma de las intensidades de las manchas secundarias obtenidas a partir de la *Solución muestra* no debe ser mayor de

3 %. [NOTA: los valores de R_f para el mononitrato, dinitrato y trinitrato de glicerina son aproximadamente 0,21, 0,37, y 0,61, respectivamente.]

VALORACIÓN

Sistema cromatográfico - Emplear un equipo para cromatografía de líquidos con un detector ultravioleta ajustado a 220 nm y una columna de 25 cm × 4,6 mm con fase estacionaria constituida por octadecilsilano químicamente unido a partículas porosas de sílice de 3 a 10 μm de diámetro, y si fuera necesario, emplear una precolumna con la misma fase estacionaria. El caudal debe ser aproximadamente 1,0 ml por minuto.

Fase móvil - Metanol y agua (1:1). Filtrar y desgasificar. Hacer los ajustes necesarios (ver *Aptitud del sistema* en 100. *Cromatografía*).

Preparación estándar - Disolver una cantidad exactamente pesada de Nitroglicerina Diluida SR-FA en *Fase móvil* y diluir cuantitativamente con el mismo solvente para obtener una solución de aproximadamente 0,075 mg de nitroglicerina por ml.

Preparación muestra - Pesar una porción de Nitroglicerina Diluida, equivalente a 7,5 mg de nitroglicerina, transferir a un matraz aforado de 100 ml y disolver en 75 ml de *Fase móvil*. Sonicar durante 2 minutos o hasta dispersar por completo el sólido y agitar durante 30 minutos. Completar a volumen con *Fase móvil*, mezclar y filtrar.

Aptitud del sistema (ver 100. *Cromatografía*) - Cromatografiar la *Preparación estándar* y registrar las respuestas de los picos según se indica en *Procedimiento*: la eficiencia de la columna no debe ser menor que 3.000 platos teóricos; el factor de asimetría para el pico de Nitroglicerina Diluida no debe ser mayor de 2,5; la desviación estándar relativa para inyecciones repetidas no debe ser mayor de 3,0 %.

Procedimiento - Inyectar por separado en el cromatógrafo volúmenes iguales (aproximadamente 20 μl) de la *Preparación estándar* y la *Preparación muestra*, registrar los cromatogramas y medir las respuestas de los picos principales. Calcular la cantidad de $C_3H_5N_3O_9$ en la porción de Nitroglicerina Diluida en ensayo.

NITROSO, ÓXIDO

PM 44,0

10024-97-2

Definición - Óxido Nitroso debe contener no menos de 98,0 por ciento, en volumen, de en la fase gaseosa, a temperatura de 20 °C y debe cumplir con las siguientes especificaciones.

[NOTA: la presente monografía se aplica a Óxido Nitroso producido por descomposición térmica del nitrato de amonio.]

Caracteres generales - Gas incoloro, más denso que el aire; comburente. A la temperatura de 20 °C y bajo una presión de 101 kPa, un volumen de óxido nitroso medicinal se disuelve en 1,5 volúmenes de agua. Muy soluble en alcohol y éter etílico.

CONSERVACIÓN

En estado líquido, en equilibrio con su fase vapor, presurizado en cilindros metálicos de color azul. Sus conexiones y válvulas no deben ser engrasadas ni aceitadas. Almacenar en ambientes secos, ventilados, protegidos de condiciones climáticas adversas.

ENSAYOS

[NOTA: realizar los ensayos sobre la fase líquida o la fase gaseosa, según se indique en cada caso, reduciendo la presión del envase mediante un regulador. Antes de efectuar una toma de muestra de la fase gaseosa, debe mantenerse el cilindro en posición vertical, con la válvula de salida hacia arriba, a temperatura ambiente, durante al menos seis horas.]

Identificación

Realizar uno de los siguientes ensayos:

A - Absorción Infrarroja <460>. *En fase gaseosa.*

El espectro de Óxido Nitroso en ensayo se debe corresponder con el de Óxido Nitroso SR-FA.

B - Poder comburente.

Colocar una astilla de madera incandescente en una atmósfera de Óxido Nitroso. Debe inflamarse en forma instantánea.

Agitar aproximadamente 100 ml de Óxido Nitroso con 10 ml de pirogalol alcalino. El gas no debe ser absorbido y la solución no debe tornarse marrón (*descarta la presencia de oxígeno*).

C - Presión de Vapor.

Comparar la presión del cilindro que contiene el gas en ensayo con la de un cilindro de Óxido Nitroso SR-FA, a la misma temperatura, entre 15 y 25 °C. La diferencia de las lecturas debe ser menor

de 50 ± 1 psi. [NOTA: No se debe emplearse aquel cilindro de Óxido Nitroso SR-FA que contenga menos de la mitad de la masa de gas indicada en el rótulo.]

Pasar el Óxido Nitroso a través de un tubodetector de Dióxido de Carbono, al caudal especificado por el fabricante (ver *Tubos detectores en 625. Métodos de análisis para Gases Medicinales*). No se debe observar cambio de color (*descarta la presencia de dióxido de carbono*).

Monóxido de carbono

Debe contener no más de 5 ppm v/v.

Realizar uno de los siguientes ensayos:

A - Realizar el siguiente análisis cromatográfico (ver *100. Cromatografía*)

Sistema cromatográfico - Emplear un equipo para cromatografía de gases con un detector de ionización de llama con metanizador y una columna de acero inoxidable de 2 m × 4 mm con fase estacionaria constituida por tamiz molecular de 0,5 nm de diámetro. Mantener el inyector y el detector a 130 °C y la columna a 50 °C. Se debe emplear helio como gas transportador y el caudal debe ser aproximadamente 60 ml por minuto.

Gas estándar - Emplear una mezcla que contenga 5 ppm v/v de Monóxido de Carbono SR-FA en Óxido Nitroso SR-FA (ver *Definiciones y Sustancias de referencia en 625. Métodos de análisis para Gases Medicinales*).

Gas muestra - Emplear el Óxido Nitroso en ensayo.

Procedimiento - Inyectar por separado en el cromatógrafo volúmenes iguales de *Gas estándar* y *Gas muestra*, registrar los cromatogramas y medir la respuestas de todos los picos. Calcular el contenido de monóxido de carbono en la fase vapor de Óxido Nitroso en ensayo.

B - *Tubo detector* (ver *Tubos detectores en 625. Métodos de análisis para Gases Medicinales*).

Pasar un volumen apropiado de Óxido Nitroso en ensayo, proveniente de la fase vapor, a través de un tubo detector de Monóxido de Carbono al caudal especificado por el fabricante.

Amoníaco

Debe contener no más de 25 ppm v/v.

Pasar un volumen apropiado de Óxido Nitroso, proveniente de la fase vapor, a través de un tubo detector de amoníaco manteniendo el caudal especificado por el fabricante (ver *Tubos detectores en 625. Métodos de análisis para Gases Medicinales*).

Monóxido y dióxido de nitrógeno

Debe contener no más de 2 ppm v/v.

Preparación de la muestra - Conectar el cilindro con un tubo metálico de manera tal que al abrir la válvula pueda extraerse una porción del Óxido Nitroso líquido. El tamaño del tubo metálico debe permitir que la muestra líquida se vaporice totalmente para su análisis posterior, evitando el congelamiento de la misma.

Determinar el contenido total de monóxido y dióxido de nitrógeno en las fases gaseosa y líquida de Óxido Nitroso por uno de los siguientes métodos:

A - Analizador de quimioluminiscencia (ver 625. *Métodos de análisis para Gases Medicinales*).

Gas blanco - Óxido Nitroso SR-FA (ver *Definiciones y Sustancias de referencia* en 625. *Métodos de análisis para Gases Medicinales*).

Gas estándar - Nitrógeno SR-FA con un contenido total de Monóxido y de Dióxido de Nitrógeno de 2 ppm expresado como Monóxido de Nitrógeno SR-FA (ver *Definiciones y Sustancias de referencia* en 625. *Métodos de análisis para Gases Medicinales*).

Determinar el contenido total de Monóxido y de Dióxido de Nitrógeno en ambas fases del gas en ensayo.

B - Tubo detector para monóxido y dióxido de nitrógeno (ver *Tubos detectores* en 625. *Métodos de análisis para Gases Medicinales*).

Pasar un volumen apropiado de Óxido Nitroso a través de un tubo detector de Monóxido de Nitrógeno y Dióxido de Nitrógeno, al caudal especificado por el fabricante.

Halógenos

Debe contener no más de 1 ppm v/v.

Pasar el volumen indicado del gas bajo análisis proveniente de la fase vapor, a través de un tubo detector de cloro al caudal especificado por el fabricante (ver *Tubo detector de cloro* en *Tubos detectores* en 625. *Métodos de análisis para Gases Medicinales*).

Dióxido de carbono

Debe contener no más de 300 ppm v/v.

Realizar uno de los siguientes ensayos:

A - Realizar el siguiente análisis cromatográfico (ver 100. *Cromatografía*).

Sistema cromatográfico - Emplear un equipo para cromatografía de gases con un detector de conductividad térmica y una columna de acero inoxidable de 3,5 m x 2 mm con fase estacionaria constituida por copolímero etilvinilbenceno-divinilbenceno. Mantener la columna y el detector a 40 y 90 °C, respectivamente. Se debe emplear helio como gas transportador y el caudal debe ser aproximadamente 15 ml por minuto.

Gas estándar - Emplear una mezcla que

contenga 300 ppm v/v de Dióxido de Carbono SR-FA en Óxido Nitroso SR-FA (ver *Definiciones y Sustancias de referencia* en 625. *Métodos de análisis para Gases Medicinales*).

Gas muestra - Emplear el Óxido Nitroso en ensayo.

Procedimiento - Inyectar por separado en el cromatógrafo volúmenes iguales de *Gas estándar* y *Gas muestra*, registrar los cromatogramas y medir la respuestas de todos los picos. Calcular el contenido de dióxido de carbono en la fase vapor de Óxido Nitroso en ensayo.

B - Tubo detector de dióxido de carbono (ver *Tubos detectores* en 625. *Métodos de análisis para Gases Medicinales*).

Pasar un volumen apropiado de Óxido Nitroso en ensayo, proveniente de la fase vapor, a través de un tubo detector de Dióxido de Carbono al caudal especificado por el fabricante.

Agua

Debe contener no más de 67 ppm.

Realizar uno de los siguientes ensayos:

A - Higrometría (ver *Higrómetro Electrolítico* en 625. *Métodos de análisis para Gases Medicinales*).

Purgar continuamente el analizador con Óxido Nitroso en ensayo, estabilizado a temperatura ambiente, hasta obtener una lectura estable y medir el contenido de agua.

B - Tubo detector de vapor de agua (ver *Tubos detectores* en 625. *Métodos de análisis para Gases Medicinales*).

Pasar un volumen apropiado de Óxido Nitroso en ensayo a través de un tubo detector de vapor de agua manteniendo el caudal especificado por el fabricante.

VALORACIÓN

Sistema cromatográfico - Emplear un equipo para cromatografía de gases con un detector de conductividad térmica y una columna de acero inoxidable de 2 m x 2 mm con fase estacionaria constituida por gel de sílice para cromatografía de 250 a 355 µm de espesor. Mantener la columna y el inyector a 60°C y el detector a 130 °C. Se debe emplear helio como gas transportador y el caudal debe ser aproximadamente 50 ml por minuto.

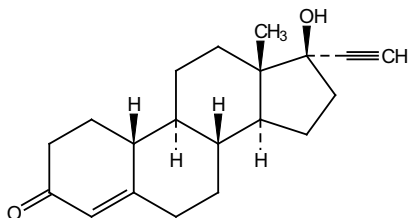
Gas estándar - Emplear Óxido Nitroso SR-FA (ver *Definiciones y Sustancias de referencia* en 625. *Métodos de análisis para Gases Medicinales*).

Gas muestra - Emplear el Óxido Nitroso en ensayo.

Procedimiento - Inyectar por separado en el cromatógrafo volúmenes iguales de *Gas estándar* y *Gas muestra*, registrar los cromatogramas y medir

la respuestas de todos los picos. Calcular el contenido de Óxido Nitroso en el Óxido Nitroso en ensayo.

NORETISTERONA



C₂₀H₂₆O₂ PM: 298,4 68-22-4

Sinonimia - Noretindrona.

Definición - Noretisterona es (17 α)-17-Hidroxi-19-norpregn-4-en-20-in-3-ona. Debe contener no menos de 97,0 por ciento y no más de 102,0 por ciento de C₂₀H₂₆O₂, calculado sobre la sustancia seca y debe cumplir con las siguientes especificaciones.

Caracteres generales - Polvo cristalino blanco o casi blanco. Inodoro. Estable al aire. Soluble en cloroformo y dioxano; moderadamente soluble en alcohol; poco soluble en éter; prácticamente insoluble en agua.

Presenta polimorfismo.

Sustancia de referencia - Noretisterona SR-FA

CONSERVACIÓN

En envases inactivos bien cerrados.

ENSAYOS

Identificación

A - Absorción infrarroja <460>. *En fase sólida.*
[NOTA: si los espectros obtenidos presentan diferencias, disolver la muestra y la *Sustancia de referencia* en cloroformo, evaporar a sequedad en un baño de agua y registrar nuevamente los espectros empleando los residuos obtenidos.]

B - Disolver aproximadamente 2 mg de Noretisterona en 2 ml de alcohol y agregar 1 ml de una solución de butilhidroxitolueno al 1 % en alcohol y 2 ml de hidróxido de sodio 1 M. Calentar en un baño de agua a 80 °C durante 30 minutos y enfriar a temperatura ambiente: se debe desarrollar una coloración rosa-amarillenta.

Determinación del punto de fusión <260>

Entre 202 y 208 °C.

Determinación de la rotación óptica <170>

Rotación específica: Entre - 30° y - 38°.

Solución muestra: 20 mg por ml, en dioxano.

Pérdida por secado <680>

Secar al vacío a 105 °C durante 3 horas: no debe perder más de 0,5 % de su peso.

Límite de grupo etinilo

Disolver 200 mg de Noretisterona en aproximadamente 40 ml de tetrahidrofurano. Agregar 10 ml de solución de nitrato de plata 1 en 10 y titular con hidróxido de sodio 0,1 N (SV), empleando un sistema de electrodos de vidrio-calomel o plata-cloruro de plata conteniendo una solución de nitrato de potasio. Realizar una determinación con un blanco y hacer las correcciones necesarias. Cada ml de hidróxido de sodio 0,1 N equivale a 2,503 mg de grupo etinilo (-C \equiv CH); debe contener no menos de 8,18 % y no más de 8,43 % de grupo etinilo.

Pureza cromatográfica

Fase estacionaria - Emplear una placa para cromatografía en capa delgada (ver 100. *Cromatografía*) recubierta con gel de sílice para cromatografía con indicador de fluorescencia, de 0,25 mm de espesor.

Fase móvil - Cloroformo y metanol (95:5).

Solución madre del estándar - Preparar una solución de Noretisterona SR-FA en cloroformo de aproximadamente 10 mg por ml.

Soluciones estándar - Diluir un volumen exactamente medido de la *Solución madre del estándar* con cloroformo para obtener cuatro soluciones con las siguientes concentraciones:

Solución estándar	Concentración (μ g por ml)
A	150
B	50
C	30
D	10

Solución muestra - Preparar una solución de Noretisterona en cloroformo de aproximadamente 10 mg por ml.

Revelador - Metanol y ácido sulfúrico (7:3).

Procedimiento - Aplicar por separado sobre la placa 10 μ l de la *Solución muestra* y 10 μ l de las *Soluciones estándar A, B, C y D*. Dejar secar las aplicaciones y desarrollar los cromatogramas hasta que el frente del solvente haya recorrido aproximadamente tres cuartas partes de la longitud de la placa. Retirar la placa de la cámara, marcar el frente del solvente y dejar secar. Pulverizar sobre la placa con *Revelador*, calentar a 100 °C durante 5 minutos: el valor de R_f de la mancha principal en el cromatograma obtenido a partir de la *Solución muestra* debe ser similar al obtenido con la *Solución estándar A*; ninguna mancha secundaria en el cromatograma obtenido a partir de la *Solución muestra* debe ser mayor en tamaño o intensidad que la man-

cha principal obtenida con la *Solución estándar B* (0,5 %); y la suma de las intensidades de las manchas secundarias obtenidas a partir de la *Solución muestra* no debe ser mayor que la mancha principal en el cromatograma de la *Solución estándar A* (1,5 %).

Impurezas orgánicas volátiles <520>

Método II.

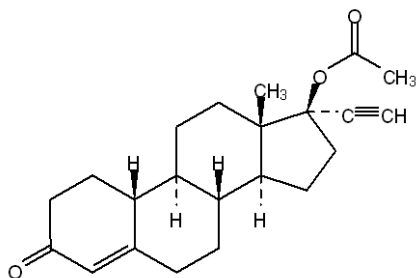
VALORACIÓN

Preparación muestra - Pesar exactamente alrededor de 100 mg de Noretisterona y disolver con alcohol para obtener una solución de aproximadamente 10 µg por ml.

Preparación estándar - Disolver una cantidad exactamente pesada de Noretisterona SR-FA en alcohol y diluir con el mismo solvente para obtener una solución de aproximadamente 10 µg por ml.

Procedimiento - Determinar concomitantemente las absorbancias de la *Preparación muestra* y la *Preparación estándar*, en celdas de 1 cm a la longitud de onda de máxima absorción, aproximadamente 240 nm, con un espectrofotómetro, empleando alcohol como blanco. Calcular la cantidad de $C_{20}H_{26}O_2$ en la porción de Noretisterona en ensayo.

NORETISTERONA, ACETATO DE



$C_{22}H_{28}O_3$

PM: 340,5

51-98-9

Definición - Acetato de Noretisterona es Acetato de (17 α)-17-hidroxi-19-norpregn-4-en-20-in-3-ona. Debe contener no menos de 97,0 por ciento y no más de 103,0 por ciento de $C_{22}H_{28}O_3$, calculado sobre la sustancia seca y debe cumplir con las siguientes especificaciones.

Caracteres generales - Polvo cristalino blanco o casi blanco. Inodoro. Muy soluble en cloroformo; fácilmente soluble en dioxano; soluble en éter y alcohol; prácticamente insoluble en agua.

Presenta polimorfismo.

Sustancia de referencia - Acetato de Noretisterona SR-FA.

CONSERVACIÓN

En envases inactivos bien cerrados.

ENSAYOS

Identificación

Absorción infrarroja <460>. *En fase sólida.*

Determinación del punto de fusión <260>

Entre 162 y 165 °C.

Disolución completa <280>

La solución preparada para la determinación de la *Rotación específica* debe ser transparente y libre de sólidos no disueltos.

Determinación de la rotación óptica <170>

Rotación específica: Entre -32° y -38°.

Solución muestra: 20 mg por ml, en dioxano.

Pérdida por secado <680>

Secar a 105 °C durante 3 horas: no debe perder más de 0,5 % de su peso.

Límite de grupo etinilo

Disolver 200 mg de Acetato de Noretisterona en 40 ml de tetrahidrofurano. Agregar 10 ml de solu-

ción de nitrato de plata 1 en 10 y titular con hidróxido de sodio 0,1 N (SV), empleando electrodos de vidrio-calomel o plata-cloruro de plata conteniendo una solución de nitrato de potasio. Realizar una determinación con un blanco y hacer las correcciones necesarias. Cada ml de hidróxido de sodio 0,1 N equivale a 2,503 mg de grupo etinilo (-C \equiv CH). No debe contener menos de 7,13 % ni más de 7,57 % de grupo etinilo.

Pureza cromatográfica

ENSAYO I

Fase estacionaria - Emplear una placa para cromatografía en capa delgada (ver 100. *Cromatografía*) recubierta con gel de sílice para cromatografía con indicador de fluorescencia, de 0,25 mm de espesor.

Fase móvil - Tolueno y acetato de etilo (1:1).

Solución madre del estándar - Preparar una solución de Acetato de Noretisterona SR-FA en cloroformo con una concentración de aproximadamente 10 mg por ml.

Solución estándar A - Diluir un volumen exactamente medido de la *Solución madre del estándar* con cloroformo para obtener una solución con una concentración de aproximadamente 150 μ g por ml.

Solución estándar B - Diluir un volumen exactamente medido de la *Solución madre del estándar* con cloroformo para obtener una solución con una concentración de aproximadamente 50 μ g por ml.

Solución estándar C - Diluir un volumen exactamente medido de la *Solución madre del estándar* con cloroformo para obtener una solución con una concentración de aproximadamente 30 μ g por ml.

Solución estándar D - Diluir un volumen exactamente medido de la *Solución madre del estándar* con cloroformo para obtener una solución con una concentración de aproximadamente 10 μ g por ml.

Solución muestra - Preparar una solución de Acetato de Noretisterona en cloroformo con una concentración de aproximadamente 10 mg por ml.

Revelador - Metanol y ácido sulfúrico (7:3).

Procedimiento - Aplicar por separado sobre la placa 10 μ l, en porciones de 5 μ l, de la *Solución muestra* y de cada una de las *Soluciones estándar A, B, C y D*. Dejar secar las aplicaciones y desarrollar los cromatogramas hasta que el frente del solvente haya recorrido aproximadamente tres cuartas partes de la longitud de la placa. Retirar la placa de la cámara, marcar el frente del solvente y dejar evaporar. Pulverizar sobre la placa con *Revelador* y calentar a 100 °C durante 5 minutos. El valor de R_f de la mancha principal en el cromatograma obtenido a partir de la *Solución muestra* debe ser similar al obtenido con la *Solución estándar A*. Ninguna mancha secundaria en el cromatograma obtenido a

partir de la *Solución muestra* debe ser más intensa que la mancha principal obtenida con la *Solución estándar B* (0,5 %) y la suma de las intensidades de todas las manchas secundarias no debe ser mayor que la mancha principal obtenida con la *Solución estándar A* (1,5 %).

ENSAYO II

Sistema cromatográfico - Emplear un equipo para cromatografía de líquidos con un detector ultravioleta ajustado a 254 nm y una columna de 25 cm × 4,6 mm con fase estacionaria constituida por octadecilsilano químicamente unido a partículas porosas de sílice de 3 a 10 µm de diámetro. El caudal debe ser aproximadamente 1 ml por minuto.

Fase móvil - Acetonitrilo y agua (6:4). Filtrar y desgasificar. Hacer los ajustes necesarios (ver *Aptitud del sistema* en 100. *Cromatografía*).

Solución muestra - Pesar exactamente alrededor de 62,5 mg de Acetato de Noretisterona, transferir a un matraz aforado de 25 ml y disolver con *Fase móvil*. Completar a volumen y mezclar.

Solución muestra diluida - Transferir 1 ml de la *Solución muestra* a un matraz aforado de 100 ml, completar a volumen con *Fase móvil* y mezclar.

Solución de resolución - Disolver cantidades exactamente pesadas de *Acetato de Desoxicorticosterona* y de Acetato de Noretisterona SR-FA en *Fase móvil* para obtener una solución con una concentración de aproximadamente 80 µg por ml de cada una.

Aptitud del sistema (ver 100. *Cromatografía*) - Cromatografiar la *Solución de resolución* y registrar las respuestas de los picos según se indica en *Procedimiento*: los tiempos de retención relativos deben ser aproximadamente 0,83 para acetato de desoxicorticosterona y 1,0 para acetato de noretisterona; la resolución *R* entre los picos de acetato de desoxicorticosterona y acetato de noretisterona no debe ser menor de 3,5.

Procedimiento - Inyectar por separado en el cromatógrafo volúmenes iguales (aproximadamente 20 µl) de la *Solución muestra diluida* y la *Solución muestra*, registrar los cromatogramas durante dos veces el tiempo de retención de acetato de noretisterona y medir las respuestas de todos los picos. Calcular el porcentaje de cada impureza en la porción de Acetato de Noretisterona en ensayo, en relación a la suma de las respuestas de todos los picos. [NOTA: excluir cualquier pico cuya respuesta sea menor de 0,025 % respecto a la respuesta del pico de acetato de noretisterona obtenido a partir de la *Solución muestra*]. No debe contener más de 0,5 % de cualquier impureza individual y no más de 1,0 % de impurezas totales.

Impurezas orgánicas volátiles <520>

Método II.

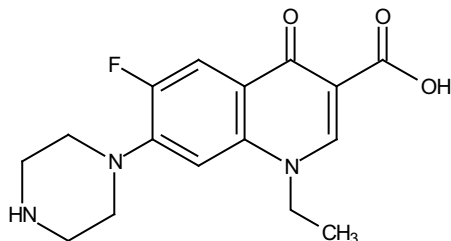
VALORACIÓN

Preparación estándar - Disolver una cantidad exactamente pesada de Acetato de Noretisterona SR-FA en alcohol y diluir, cuantitativamente y en etapas, con el mismo solvente para obtener una solución con una concentración de aproximadamente 10 µg por ml.

Preparación muestra - Pesar exactamente alrededor de 100 mg de Acetato de Noretisterona, transferir a un matraz aforado de 200 ml, completar a volumen con alcohol y mezclar. Transferir 5,0 ml de esta solución a un matraz aforado de 250 ml, completar a volumen con alcohol y mezclar.

Procedimiento - Determinar concomitantemente las absorbancias de ambas soluciones en celdas de 1 cm, a la longitud de onda de máxima absorción, aproximadamente 240 nm, con un espectrofotómetro apropiado, empleando alcohol como blanco. Calcular la cantidad de C₂₂H₂₈O₃ en la porción de Acetato de Noretisterona en ensayo.

NORFLOXACINA



$C_{16}H_{18}FN_3O_3$ PM: 319,3 70458-96-7

Sinonimia - Norfloxacin.

Definición - Norfloxacin es Ácido 1-etil-6-fluoro-1,4-dihidro-4-oxo-7-(1-piperazinil)-3-quinolincarboxílico. Debe contener no menos de 99,0 por ciento y no más de 101,0 por ciento de $C_{16}H_{18}FN_3O_3$, calculado sobre la sustancia seca y debe cumplir con las siguientes especificaciones.

Caracteres generales - Polvo cristalino blanco o amarillo pálido. Sensible a la luz y la humedad. Fácilmente soluble en ácido acético; moderadamente soluble en cloroformo; poco soluble en acetona, agua y alcohol; muy poco soluble en metanol y acetato de etilo; insoluble en éter.

Sustancia de referencia - Norfloxacin SR-FA.

CONSERVACIÓN

En envases inactivos de cierre perfecto.

ENSAYOS

Identificación

A - Absorción infrarroja <460>. *En fase sólida.*

B - Absorción ultravioleta <470>. [NOTA: emplear materiales de vidrio inactivo].

Solvente: hidróxido de sodio 0,1 N.

Concentración: 5 µg por ml.

Las absorbividades a 273 nm, calculadas sobre la sustancia seca, no deben diferir en más de 3,0 %.

Pérdida por secado <680>

Secar al vacío a una presión no mayor de 5 mm Hg a 100 °C hasta peso constante: no debe perder más de 1,0 % de su peso.

Determinación del residuo de ignición <270>

No más de 0,1 %, empleando un crisol de platino.

Límite de metales pesados <590>

Método II. No más de 0,0015 %.

Pureza cromatográfica

Fase estacionaria - Emplear una placa para cromatografía en capa delgada de alto rendimiento (ver 100. *Cromatografía*) recubierta con gel de sílice para cromatografía con indicador de fluorescencia, de 0,25 mm de espesor, previamente lavada con metanol y secada al aire.

Diluyente - Metanol y cloruro de metileno (1:1).

Fase móvil - Cloroformo, metanol, tolueno, dietilamina y agua (20:20:10:7:4).

Solución madre del estándar - Pesar exactamente alrededor de 1,0 mg de Norfloxacin SR-FA, disolver en 25 ml de *Diluyente* y mezclar.

Soluciones estándar - Preparar una serie de diluciones de la *Solución madre del estándar* en *Diluyente* para obtener las siguientes soluciones:

Soluciones estándar	Concentración (mg por ml)	% con respecto a la muestra
A	0,032	0,4
B	0,024	0,3
C	0,016	0,2
D	0,008	0,1

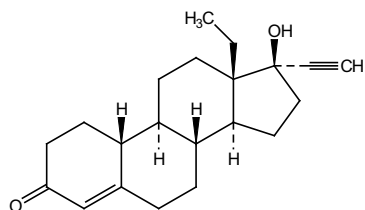
Solución muestra - Preparar una solución de Norfloxacin en *Diluyente* de aproximadamente 8,0 mg por ml.

Procedimiento - Aplicar por separado sobre la placa 5 µl de la *Solución muestra*, 5 µl de la *Solución madre del estándar* y 5 µl de *Soluciones estándar A, B, C y D*. Colocar la placa en una cámara cromatográfica revestida con papel, dejar secar las aplicaciones y desarrollar los cromatogramas hasta que el frente del solvente haya recorrido aproximadamente las nueve décimas partes de la longitud de la placa. Retirar la placa de la cámara, marcar el frente del solvente, dejar secar y examinar la placa bajo luz ultravioleta a 254 y 366 nm: la suma de las intensidades de las manchas secundarias obtenidas a partir de la *Solución muestra* no debe ser mayor de 0,5 %.

VALORACIÓN

Pesar exactamente alrededor de 240 mg de Norfloxacin y disolver en 80 ml de ácido acético glacial. Titular potenciométricamente con ácido perclórico 0,1 N (SV), empleando un sistema apropiado de electrodos (ver 780. *Volumetría*). [NOTA: retirar la solución acuosa de los electrodos, secar y llenar con perclorato de litio 0,1 N en anhídrido acético]. Realizar una determinación con un blanco y hacer las correcciones necesarias. Cada ml de ácido perclórico 0,1 N equivale a 31,93 mg de $C_{16}H_{18}FN_3O_3$.

NORGESTREL



C₂₁H₂₈O₂ PM: 312,5 6533-00-2

Definición - Norgestrel es (±)-(17α)-13-Etil-17-hidroxi-18,19-dinorpregn-4-en-20-in-3-ona. Debe contener no menos de 98,0 por ciento y no más de 102,0 por ciento de C₂₁H₂₈O₂, calculado sobre la sustancia seca y debe cumplir con las siguientes especificaciones.

Caracteres generales - Polvo cristalino blanco o casi blanco. Fácilmente soluble en cloroformo; moderadamente soluble en alcohol; insoluble en agua.

Sustancia de referencia - Norgestrel SR-FA.

CONSERVACIÓN

En envases bien cerrados.

ENSAYOS

Identificación

Absorción infrarroja <460>. *En fase sólida.*

[NOTA: si aparecen diferencias, disolver porciones de la muestra y de la *Sustancia de referencia* en acetato de etilo, evaporar las soluciones en un baño de vapor hasta sequedad y repetir el ensayo sobre los residuos.]

Determinación del punto de fusión <260>

Método I. Entre 205 y 212 °C, con un intervalo de fusión no mayor de 4 °C.

Determinación de la rotación óptica <170>

Rotación específica: Entre -0,1° y +0,1°.

Solución muestra: 50 mg por ml, en cloroformo.

[NOTA: secar previamente la muestra.]

Pérdida por secado <680>

Secar a 105 °C durante 3 horas: no debe perder más de 0,5 % de su peso.

Determinación del residuo de ignición <270>

No más de 0,3 %.

Pureza cromatográfica

Fase estacionaria - Emplear una placa para cromatografía en capa delgada (ver 100. *Cromatografía*) recubierta con gel de sílice para cromatografía con indicador de fluorescencia, de 0,25 mm

de espesor y previamente activada calentando a 100 °C durante 15 minutos.

Fase móvil - Cloroformo y alcohol (96:4).

Solución muestra - Preparar una solución de Norgestrel en cloroformo de aproximadamente 10,0 mg por ml.

Solución madre del estándar - Preparar una solución de Norgestrel SR-FA en cloroformo de aproximadamente 10 mg por ml.

Soluciones estándar - Diluir un volumen, exactamente medido, de la *Solución madre del estándar* con cloroformo para obtener las siguientes soluciones:

Solución estándar	Concentración (mg por ml)	% con respecto a la muestra
A	0,20	2,0
B	0,10	1,0
C	0,05	0,5
D	0,02	0,2
E	0,01	0,1

Revelador - Agregar 10 g de ácido fosfomolibdico a 100 ml de alcohol y agitar la mezcla durante no menos de 30 minutos. Filtrar antes de usar.

Procedimiento - Aplicar por separado sobre la placa 10 µl de la *Solución muestra*, 10 µl de la *Solución madre del estándar* y 10 µl de las *Soluciones estándar A, B, C, D y E*. Dejar secar las aplicaciones y desarrollar los cromatogramas hasta que el frente del solvente haya recorrido aproximadamente tres cuartas partes de la longitud de la placa. Retirar la placa de la cámara, marcar el frente del solvente y dejar que el solvente se evapore. Pulverizar sobre la placa con *Revelador* y calentar a 105 °C durante 10 a 15 minutos: el valor de R_f de la mancha principal en el cromatograma obtenido a partir de la *Solución muestra* debe ser similar al obtenido con la *Solución madre del estándar*. Si se observan manchas secundarias en el cromatograma obtenido a partir de la *Solución muestra*, estimar la concentración de cada una comparando con las *Soluciones estándar*: la suma de las impurezas en la *Solución muestra* no debe ser mayor de 2,0 %.

Límite de grupo etinilo

Disolver 200 mg de Norgestrel en aproximadamente 40 ml de tetrahidrofurano. Agregar 10 ml de solución de nitrato de plata 1 en 10 y titular con hidróxido de sodio 0,1 N (SV), empleando un sistema de electrodos de vidrio-calomel o plata-cloruro de plata, conteniendo una solución de nitrato de potasio. Realizar una determinación con un blanco y hacer las correcciones necesarias (ver 780. *Volumetría*). Cada ml de hidróxido de sodio 0,1 N equivale a 2,503 mg de grupo etinilo (-C≡CH). Debe contener entre 7,81 y 8,18 % de grupo etinilo.

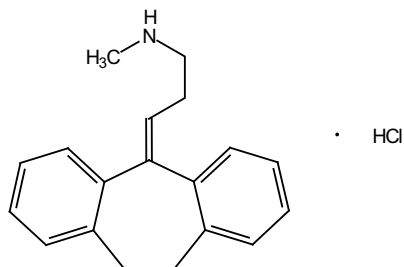
VALORACIÓN

Preparación estándar - Disolver una cantidad exactamente pesada de Norgestrel SR-FA en alcohol para obtener una solución de aproximadamente 10 µg por ml.

Preparación muestra - Pesar exactamente alrededor de 100 mg de Norgestrel, disolver en alcohol y diluir cuantitativamente y en etapas con alcohol para obtener una solución de aproximadamente 10 µg de Norgestrel por ml.

Procedimiento - Determinar concomitantemente las absorbancias, en celdas de 1 cm a la longitud de onda de máxima absorción, a 241 nm, empleando alcohol como blanco (ver 470. *Espectrofotometría ultravioleta y visible*). Calcular la cantidad de $C_{21}H_{28}O_2$ en la porción de Norgestrel en ensayo.

NORTRIPTILINA, CLORHIDRATO DE



C₁₉H₂₁N · HCl
894-71-3

PM: 299,8

Definición - Clorhidrato de Nortriptilina es Clorhidrato de 3-(10,11-dihidro-5H-dibenzo[a,d]ciclohepten-5-ilideno)-N-metil-1-propanamina. Debe contener no menos de 97,0 por ciento y no más de 101,5 por ciento de C₁₉H₂₁N · HCl, calculado sobre la sustancia seca y debe cumplir con las siguientes especificaciones.

Caracteres generales - Polvo blanco o casi blanco, con olor característico. Una solución al 1 % tiene un pH de aproximadamente 5. Soluble en agua y cloroformo; moderadamente soluble en metanol; prácticamente insoluble en éter y en la mayoría de los solventes orgánicos.

Sustancia de referencia - Clorhidrato de Nortriptilina SR-FA.

ENSAYOS

Identificación

A - Absorción infrarroja <460>. *En solución.*

Solvente: cloroformo.

Concentración: 50 mg por ml.

B - Absorción ultravioleta <470>

Solvente: metanol.

Concentración: 10 µg por ml.

Las absorbividades a 239 nm, calculadas sobre la sustancia seca, no deben diferir en más de 3,0 %.

C - Una solución de Clorhidrato de Nortriptilina debe responder a los ensayos para clorhidratos de alcaloides según se indica en *Cloruro* <410>.

Determinación del punto de fusión <260>

Método I. Entre 215 y 220 °C, con un intervalo de fusión no mayor de 3 °C.

Pérdida por secado <680>

Secar a 105 °C durante 3 horas: no debe perder más de 0,5 % de su peso.

Determinación del residuo de ignición <270>

No más de 0,1 %.

Límite de metales pesados <590>

Método II. No más de 0,001 %.

Pureza cromatográfica

Fase estacionaria - Emplear una placa para cromatografía en capa delgada (ver 100. *Cromatografía*) recubierta con gel de sílice para cromatografía con indicador de fluorescencia, de 0,25 mm de espesor.

Fase móvil - Acetonitrilo, metanol e hidróxido de amonio (10:1:1).

Solución madre del estándar - Preparar una solución de Clorhidrato de Nortriptilina SR-FA en metanol de aproximadamente 25 mg por ml. Diluir esta solución con metanol para obtener cinco *Soluciones estándar* con las siguientes concentraciones:

Solución estándar	Concentración (µg por ml)	% con respecto a la muestra
A	125	0,5
B	75	0,3
C	50	0,2
D	25	0,1
E	12,5	0,05

Solución muestra - Pesar exactamente alrededor de 250 mg de Clorhidrato de Nortriptilina, transferir a un matraz aforado de 10 ml, disolver y completar a volumen con metanol y mezclar.

Revelador 1 - Reactivo de Dragendorff (SR).

Revelador 2 - Peróxido de hidrógeno (SR).

Procedimiento - Aplicar por separado sobre la placa 5 µl de *Solución muestra* y 5 µl de las *Soluciones estándar A, B, C, D y E*. Secar las aplicaciones bajo una corriente de nitrógeno y desarrollar los cromatogramas hasta que el frente del solvente haya recorrido aproximadamente tres cuartas partes de la longitud de la placa. Retirar la placa de la cámara, marcar el frente del solvente, dejar secar al aire y examinar la placa bajo luz ultravioleta a 254 nm. Pulverizar sobre la placa con *Revelador 1*, secar con una corriente de nitrógeno y pulverizar sobre la placa con *Revelador 2*. Ninguna mancha secundaria con un valor de R_f de 0,78 respecto a la mancha de nortriptilina en el cromatograma obtenido a partir de la *Solución muestra* debe ser más intensa que la mancha principal obtenida con la *Solución estándar C*; ninguna otra mancha secundaria debe ser mayor de 0,1 % y la suma de las intensidades de todas las manchas secundarias no debe ser mayor de 0,5 %.

Impurezas orgánicas volátiles <520>

Método I.

VALORACIÓN

Pesar exactamente alrededor de 600 mg de Clorhidrato de Nortriptilina, disolver en 50 ml de ácido acético glacial, agregar 10 ml de acetato mercúrico (SR) y titular con ácido perclórico 0,1 N (SV), determinando el punto final potenciométricamente. Realizar una determinación con un blanco y hacer las correcciones necesarias (ver 780. *Volumetría*). Cada ml de ácido perclórico 0,1 N equivale a 29,98 mg de $C_{19}H_{21}N \cdot HCl$.

OLEICO, ÁCIDO

$C_{18}H_{34}O_2$ PM: 282,5 112-80-1

Definición - Ácido Oleico se obtiene a partir de grasas y aceites de fuentes comestibles, animales o vegetales y está constituido principalmente por ácido (Z)-9-octadecenoico [$CH_3(CH_2)_7CH:CH(CH_2)_7COOH$]. Ácido Oleico debe cumplir con las siguientes especificaciones.

Caracteres generales - Líquido oleoso, incoloro o amarillo pálido, cuando está recientemente preparado, por exposición al aire absorbe oxígeno gradualmente y se oscurece. Cuando se calienta al aire, se descompone con la producción de vapores acres. Miscible con alcohol, cloroformo, éter y con aceites fijos y volátiles. Prácticamente insoluble en agua.

CONSERVACIÓN

En envases de cierre perfecto.

ENSAYOS

Determinación de la densidad relativa <160>

Debe estar comprendida entre 0,889 y 0,895.

Determinación de la temperatura de solidificación <180>

Debe estar comprendido entre 3 y 10 °C para Ácido Oleico de origen animal y entre 10 y 16 °C para Ácido Oleico de origen vegetal.

Determinación del índice de acidez <480>

Debe estar comprendido entre 196 y 204, determinado sobre 2 g de Ácido Oleico exactamente pesado.

Determinación del índice de iodo <480>

Debe estar comprendido entre 85 y 95.

Determinación del residuo de ignición <270>

No más de 1 mg (aproximadamente 0,01 %), determinado sobre 10 ml de Ácido Oleico.

Ácidos minerales

Agitar durante 2 minutos, 5 ml de Ácido Oleico con un volumen equivalente de agua a una temperatura de aproximadamente 25 °C, dejar separar las fases y filtrar la fase acuosa a través de un filtro de papel previamente humedecido con agua: la solución obtenida no debe colorearse de rojo frente al agregado de una gota de naranja de metilo (SR).

Grasas neutras o aceites minerales

Transferir 1 ml de Ácido Oleico a un recipiente apropiado de 250 ml, agregar 30 ml de agua que contengan aproximadamente 500 mg de carbonato de sodio y calentar a ebullición: la solución obteni-

da, mientras permanezca caliente, debe ser transparente o levemente opalescente.

Impurezas orgánicas volátiles <520>

Método II.

ROTULADO

Indicar en el rótulo cuando Ácido Oleico esté destinado sólo para uso externo, si es de origen vegetal o animal. Si tiene estabilizantes agregados, indicar su denominación y cantidad.

OLIVA, ACEITE DE

Definición - Aceite de Oliva es el aceite fijo obtenido del fruto maduro de *Olea europaea* Linné (Fam. *Oleaceae*) y debe cumplir con las siguientes especificaciones.

Caracteres generales - Líquido oleoso amarillo pálido o amarillo ligeramente verdoso. Miscible con cloroformo, disulfuro de carbono y éter. Poco soluble en alcohol.

CONSERVACIÓN

En envases de cierre perfecto. No exponer a altas temperaturas.

ENSAYOS

Determinación de la densidad relativa <160>
Entre 0,910 y 0,915.

Aceite de semillas de algodón

Debe cumplir con este requisito cuando se ensaya según se indica en *Aceite de semillas de algodón* en *Aceite de Almendra*.

Aceite de maní

Transferir 10 g de Aceite de Oliva a un balón, agregar 80 ml de hidróxido de potasio alcohólico (SR) y calentar a reflujo durante 1 hora para saponificar. Agregar fenolftaleína (SR), neutralizar con ácido acético 1 N y transferir la solución obtenida a un balón que contenga 120 ml de acetato de plomo (SR) en ebullición y calentar a ebullición durante 1 minuto. Enfriar sumergiendo en agua fría y agitar por rotación ocasionalmente para que el precipitado se adhiera a las paredes del balón. Decantar el líquido, lavar el precipitado obtenido con agua fría para remover el exceso de acetato de plomo (SR) y lavar con alcohol al 90 %. Agregar 100 ml de éter, tapar y dejar reposar hasta que el precipitado se separe de las paredes del vapor. Conectar a reflujo y calentar a ebullición durante 5 minutos. Enfriar a aproximadamente 15 °C y dejar reposar durante toda la noche. Filtrar, lavar el precipitado con éter y transferir el precipitado obtenido a una ampolla de decantación de 500 ml con la ayuda de éter [NOTA: si el precipitado se adhiere al papel de filtro, usar ácido clorhídrico 3 N]. Agregar aproximadamente 100 ml de ácido clorhídrico 3 N y 100 ml de éter, agitar durante varios minutos, dejar que las fases se separen, eliminar la fase ácida y lavar el éter con 50 ml de ácido clorhídrico 3 N por agitación y con varias porciones de agua hasta que la solución de lavado no sea ácida frente a naranja de metilo (SR). Transferir la solución etérea a un balón, evaporar el éter, agregar unos mililitros de alcohol absoluto y evaporar hasta sequedad en un baño de vapor. Disolver el residuo de ácidos grasos

secos obtenido en 60 ml de alcohol al 90 % mediante calentamiento, enfriar lentamente la solución a 15 °C agitando frecuentemente y mantener la solución a 15 °C durante 30 minutos: no se deben observar cristales en la solución.

Aceite de sésamo

Debe cumplir con este requisito cuando se ensaya según se indica en *Aceite de sésamo* en *Aceite de Almendra*.

Aceite de semilla de té

Transferir 0,8 ml de anhídrido acético, 1,5 ml de cloroformo y 0,2 ml de ácido sulfúrico a un tubo de ensayo de 15 cm × 18 mm, mezclar y enfriar en un baño de agua a 25 °C. Agregar 200 mg de Aceite de Oliva (aproximadamente 7 gotas), mezclar y enfriar a 25 °C. Si la solución presenta turbidez, agregar gota a gota anhídrido acético agitando después de cada agregado hasta que la solución sea transparente. Dejar reposar la mezcla en el baño de agua durante 5 minutos: se debe observar color verde a la luz reflejada y transmitida. Agregar 10 ml de éter absoluto y mezclar: la coloración verde inicial debe cambiar a gris pardo. [NOTA: antes de diluir con éter, la presencia de aceite de semilla de té produce color pardo cuando se observa con luz transmitida y después de diluir, produce color rojo transitorio.]

Determinación del índice de acidez <480>

No se debe consumir más de 5 ml de hidróxido de sodio 0,1 N.

Determinación del índice de iodo <480>

Entre 79 y 88.

Determinación del índice de saponificación <480>

Entre 190 y 195.

Temperatura de solidificación de ácidos grasos <480>

Entre 17 y 26 °C.

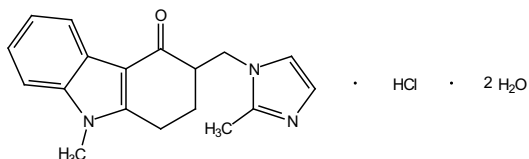
Límites de metales pesados <590>

Método II. No más de 10 ppm.

Impurezas orgánicas volátiles <520>

Método II.

ONDANSETRÓN, CLORHIDRATO DE



$\text{C}_{18}\text{H}_{19}\text{N}_3\text{O} \cdot \text{HCl} \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ PM: 365,9 99614-01-4

Definición - Clorhidrato de Ondansetrón es Monoclorhidrato de (\pm) 1,2,3,9-tetrahydro-9-metil-3-[(2-metil-1*H*-imidazol-1-il)metil]-4*H*-carbazol-4-ona, dihidrato. Debe contener no menos de 98,0 por ciento y no más de 102,0 por ciento de $\text{C}_{18}\text{H}_{19}\text{N}_3\text{O} \cdot \text{HCl}$, calculado sobre la sustancia anhidra y debe cumplir con las siguientes especificaciones.

Caracteres generales - Polvo blanco o casi blanco. Soluble en metanol; moderadamente soluble en agua y alcohol; poco soluble en alcohol isopropílico y diclorometano; muy poco soluble en acetona, cloroformo y acetato de etilo.

Sustancias de referencia - Clorhidrato de Ondansetrón SR-FA. Impureza A de Ondansetrón SR-FA: 3[(dimetilamino)metil]-1,2,3,9-tetrahydro-9-metil-4*H*-carbazol-4-ona. Impureza B de Ondansetrón SR-FA: 6,6'-metilen bis[(1,2,3,9-tetrahydro-9-metil-3-[(2-metil-1*H*-imidazol-1-il)metil]-4*H*-carbazol-4-ona. Impureza C de Ondansetrón SR-FA: 1,2,3,9-tetrahydro-9-metil-4*H*-carbazol-4-ona. Impureza D de Ondansetrón SR-FA: 1,2,3,9-tetrahydro-9-metil-3-metilen-4*H*-carbazol-4-ona.

CONSERVACIÓN

En envases inactivos de cierre perfecto.

ENSAYOS

Identificación

A - Absorción infrarroja <460>. *En suspensión*.

B - Disolver 20 mg de Clorhidrato de Ondansetrón en 2 ml de agua, agregar 1 ml de ácido nítrico 2 M y filtrar: el filtrado debe responder al ensayo para *Cloruro* <410>.

Determinación de agua <120>

Titulación volumétrica directa. Entre 9,0 y 10,5 %.

Determinación del residuo de ignición <270>

No más de 0,1 %.

Límite de Impureza D de Ondansetrón

Sistema cromatográfico - Emplear un equipo para cromatografía de líquidos con un detector ultravioleta ajustado a 328 nm y una columna de 25 cm \times 4,6 mm con fase estacionaria constituida por grupos nitrilo químicamente unidos a partículas porosas de sílice de 3 a 10 μm de diámetro. El caudal debe ser aproximadamente 1,5 ml por minuto.

Fase móvil - Fosfato monobásico de potasio 0,02 M (previamente ajustado a pH 5,4 con hidróxido de sodio 1 M) y acetonitrilo (80:20). Filtrar y desgasificar. Hacer los ajustes necesarios (ver *Aptitud del sistema* en 100. *Cromatografía*).

Solución estándar - Disolver una cantidad exactamente pesada de Impureza D de Ondansetrón SR-FA en *Fase móvil* y diluir cuantitativamente y en etapas, si fuera necesario, con *Fase móvil* para obtener una solución de aproximadamente 0,4 μg por ml.

Solución muestra - Pesar exactamente alrededor de 50 mg de Clorhidrato de Ondansetrón, transferir a un matraz aforado de 100 ml, disolver, completar a volumen con *Fase móvil* y mezclar.

Solución de aptitud del sistema - Disolver cantidades apropiadas de Impureza D de Ondansetrón SR-FA e Impureza C de Ondansetrón SR-FA en *Fase móvil* y diluir cuantitativamente y en etapas, si fuera necesario, con *Fase móvil* para obtener una solución de aproximadamente 0,6 y 1 μg por ml, respectivamente.

Aptitud del sistema (ver 100. *Cromatografía*) - Cromatografiar la *Solución de aptitud del sistema* y registrar las respuestas de los picos según se indica en *Procedimiento*: los tiempos de retención relativos deben ser aproximadamente 0,8 para la impureza C y 1,0 para la impureza D; la resolución *R* entre los picos de impureza C e impureza D no debe ser menor de 1,5. Cromatografiar la *Solución estándar* y registrar las respuestas de los picos según se indica en *Procedimiento*: la eficiencia de la columna determinada para el pico del analito no debe ser menor de 400 platos teóricos; la desviación estándar relativa para inyecciones repetidas no debe ser mayor de 2,0 %.

Procedimiento - Inyectar por separado en el cromatógrafo volúmenes iguales (aproximadamente 20 μl) de la *Solución estándar* y la *Solución muestra*, registrar los cromatogramas y medir las respuestas de los picos principales. Calcular el porcentaje de impureza D en la porción del Clorhidrato de Ondansetrón en ensayo, relacionando las respuestas de los picos de la impureza D en el cromatograma obtenido a partir de la *Solución muestra* y el pico principal en el cromatograma obtenido a

partir de la *Solución estándar*. No debe contener más de 0,10 %.

Pureza cromatográfica

MÉTODO I

Fase estacionaria - Emplear una placa para cromatografía en capa delgada (ver 100. *Cromatografía*) recubierta con gel de sílice para cromatografía con indicador de fluorescencia, de 0,25 mm de espesor.

Fase móvil - Cloroformo, acetato de etilo, metanol e hidróxido de amonio (90:50:40:1).

Soluciones estándar - Disolver una cantidad exactamente pesada de Clorhidrato de Ondansetrón SR-FA en metanol y mezclar para obtener una solución de aproximadamente 0,25 mg por ml. Diluir esta solución cuantitativamente con metanol para obtener *Soluciones estándar* con las siguientes composiciones:

<i>Solución estándar</i>	Dilución	Concentración (µg por ml)	% con respecto a la muestra
A	1 en 5	50	0,4
B	1 en 10	25	0,2
C	1 en 20	12,5	0,1

Solución muestra - Disolver una cantidad exactamente pesada de Clorhidrato de Ondansetrón en metanol para obtener una solución de aproximadamente 12,5 mg por ml.

Solución de resolución - Disolver una cantidad exactamente pesada de Impureza A de Ondansetrón SR-FA en metanol y diluir cuantitativamente y en etapas, si fuera necesario, con metanol para obtener una solución de aproximadamente 100 µg por ml.

Solución de identificación - Disolver una cantidad exactamente pesada de Impureza B de Ondansetrón SR-FA en metanol y diluir cuantitativamente y en etapas, si fuera necesario, con metanol para obtener una solución de aproximadamente 100 µg por ml.

Procedimiento - Aplicar por separado sobre la placa 20 µl de la *Solución muestra*, 20 µl de las *Soluciones estándar A, B y C* y 10 µl de la *Solución de identificación*. Sobre la misma placa aplicar 20 µl de la *Solución muestra* y sobre ésta aplicar 10 µl de la *Solución de resolución* y 10 µl de la *Solución de identificación*, para verificar la aptitud del sistema. Desarrollar los cromatogramas hasta que el frente del solvente haya recorrido aproximadamente tres cuartas partes de la longitud de la placa. Retirar la placa de la cámara, marcar el frente del solvente y dejar que se evapore. Examinar la placa bajo luz ultravioleta a 254 nm y comparar la intensidad de cualquier mancha secundaria obser-

vada en el cromatograma obtenido a partir de la *Solución muestra* con la intensidad de las manchas principales en los cromatogramas de las *Soluciones estándar*: el ensayo sólo es válido si los tres componentes del cromatograma para verificar la aptitud del sistema se resuelven completamente; cualquier mancha secundaria en el cromatograma obtenido a partir de la *Solución muestra* con valor de R_f correspondiente al de la mancha principal de la *Solución de identificación*, no debe ser mayor en tamaño e intensidad que la mancha principal obtenida con la *Solución estándar A* (0,4 %); ninguna otra mancha secundaria en el cromatograma obtenido a partir de la *Solución muestra* debe ser mayor en tamaño e intensidad que la mancha principal obtenida con la *Solución estándar B* (0,2 %); y la suma de las intensidades de las manchas secundarias obtenidas a partir de la *Solución muestra* no debe ser mayor de 1,0 %.

MÉTODO II

Sistema cromatográfico, Fase móvil, Preparación estándar y Aptitud del sistema - Proceder según se indica en *Valoración*.

Solución muestra - Proceder según se indica en *Preparación muestra* en *Valoración*.

Procedimiento - Inyectar en el cromatógrafo aproximadamente 10 µl de la *Solución muestra*, registrar el cromatograma y medir las respuestas de todos los picos. Calcular el porcentaje de cada impureza en la porción de Clorhidrato de Ondansetrón en ensayo, en relación a la suma de las respuestas de todos los picos. No debe contener más de 0,2 % de cualquier impureza individual y la suma de todas las impurezas no debe ser mayor de 0,5 %.

VALORACIÓN

Sistema cromatográfico - Emplear un equipo para cromatografía de líquidos con un detector ultravioleta ajustado a 216 nm y una columna de 25 cm × 4,6 mm con fase estacionaria constituida por grupos nitrilo unidos químicamente a partículas porosas de sílice de 3 a 10 µm de diámetro. El caudal debe ser aproximadamente 1,5 ml por minuto.

Fase móvil - Fosfato monobásico de potasio 0,02 M (previamente ajustado a pH 5,4 con hidróxido de sodio 1 M) y acetonitrilo (50:50). Filtrar y desgasificar. Hacer los ajustes necesarios (ver *Aptitud del sistema* en 100. *Cromatografía*).

Preparación estándar - Disolver una cantidad exactamente pesada de Clorhidrato de Ondansetrón SR-FA en *Fase móvil* y diluir cuantitativamente y en etapas, si fuera necesario, con *Fase móvil* para obtener una solución de aproximadamente 90 µg por ml.

Preparación muestra - Pesar exactamente alrededor de 45 mg de Clorhidrato de Ondansetrón, transferir a un matraz aforado de 50 ml, disolver con *Fase móvil*, completar a volumen con el mismo solvente y mezclar. Transferir 5,0 ml de esta solución en un matraz aforado de 50 ml, completar a volumen con *Fase móvil* y mezclar.

Solución de aptitud del sistema - Disolver cantidades de Clorhidrato de Ondansetrón SR-FA e Impureza A de Ondansetrón SR-FA en *Fase móvil* y diluir cuantitativamente y en etapas, si fuera necesario, con *Fase móvil* para obtener una solución de aproximadamente 90 y 50 µg por ml, respectivamente.

Aptitud del sistema (ver 100. *Cromatografía*) - Cromatografiar la *Solución de aptitud del sistema* y registrar las respuestas de los picos según se indica en *Procedimiento*: los tiempos de retención relativos deben ser aproximadamente 1,0 para ondansetrón y 1,1 para impureza A de ondansetrón; la resolución *R* entre los picos de impureza A y ondansetrón no debe ser menor de 1,5. Cromatografiar la *Preparación estándar* y registrar las respuestas de los picos según se indica en *Procedimiento*: el factor de asimetría no debe ser mayor de 2,0; la desviación estándar relativa para inyecciones repetidas no debe ser mayor de 1,5 %.

Procedimiento - Inyectar por separado en el cromatógrafo volúmenes iguales (aproximadamente 10 µl) de la *Preparación estándar* y la *Preparación muestra*, registrar los cromatogramas y medir las respuestas de los picos principales. Calcular la cantidad de $C_{18}H_{19}N_3O \cdot HCl$ en la porción de Clorhidrato de Ondansetrón en ensayo.

ORTOFOSFÓRICO, ÁCIDO

H₃PO₄ PM: 98,0 7664-38-2

de H₃PO₄.

Definición - Ácido Fosfórico debe contener no menos de 85,0 por ciento y no más de 88,0 por ciento, en peso, de H₃PO₄ y debe cumplir con las siguientes especificaciones.

Caracteres generales - Líquido incoloro. Densidad relativa aproximadamente 1,71. Miscible con agua y alcohol.

CONSERVACIÓN

En envases bien cerrados.

Precaución - Evitar el contacto, Ácido Ortosfosfórico destruye rápidamente los tejidos.

ENSAYOS

Identificación

Neutralizar cuidadosamente 1 ml de Ácido Fosfórico con hidróxido de sodio 1 N, usando fenolftaleína (SR) como indicador. Esta solución debe responder a los ensayos para *Fosfato* <410>.

Sulfato

Diluir 6 ml de Ácido Fosfórico con 90 ml de agua y agregar 1 ml de cloruro de bario (SR): no se debe formar precipitado.

Fosfatos alcalinos

Transferir 1 ml de Ácido Fosfórico a un recipiente apropiado y agregar 6 ml de éter y 2 ml de alcohol: no se debe producir turbidez.

Límite de metales pesados <590>

Método I. No más de 10 ppm.

Nitrato

A 6 ml de Ácido Fosfórico agregar 14 ml de agua, mezclar 5 ml de esta solución con aproximadamente 0,1 ml de índigo carmín (SR) y agregar 5 ml de ácido sulfúrico: el color azul debe permanecer por lo menos durante 1 minuto.

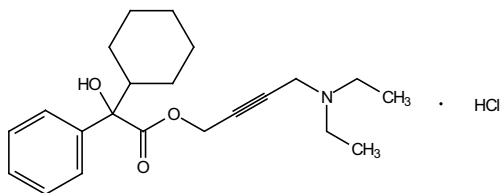
Ácido fosforoso o hipofosforoso

Calentar 5 ml de la solución preparada para el ensayo de *Nitrato* y agregar 2 ml de nitrato de plata (SR): la coloración resultante no debe cambiar a marrón.

VALORACIÓN

Pesar exactamente alrededor de 1,0 g de Ácido Ortofosfórico, diluir con agua a aproximadamente 120 ml, agregar 0,5 ml de timolftaleína (SR) y titular con hidróxido de sodio 1 N (SV) hasta color azul. Realizar una determinación con un blanco y hacer las correcciones necesarias (ver 780. *Volumetría*). Cada ml de hidróxido de sodio 1 N equivale a 49,00 mg

OXIBUTININA, CLORHIDRATO DE



$C_{22}H_{31}NO_3 \cdot HCl$ PM: 394,0 1508-65-2

Definición - Clorhidrato de Oxibutinina es Clorhidrato de 4-(dietilamino)-2-butilil (\pm)- α -fenilciclohexanoglicolato. Debe contener no menos de 97,0 por ciento y no más de 101,0 por ciento de $C_{22}H_{31}NO_3 \cdot HCl$, calculado sobre la sustancia seca y debe cumplir con las siguientes especificaciones.

Caracteres generales - Polvo cristalino blanco o casi blanco. Fácilmente soluble en agua y etanol; soluble en acetona; poco soluble en ciclohexano.

Sustancias de referencia - Clorhidrato de Oxibutinina SR-FA. Impureza A de Oxibutinina SR-FA: (*R,S*)-2-(ciclohex-3-enil)-2-ciclohexil-2-hidroxiacetato de 4-(dietilamino)but-2-inilo.

CONSERVACIÓN

En envases inactivos bien cerrados.

ENSAYOS

Identificación

A - Absorción infrarroja <460>. *En fase sólida.*

B - Aplicar la siguiente técnica cromatográfica.

Fase estacionaria - Emplear una placa para cromatografía en capa delgada (ver 100. *Cromatografía*) recubierta con gel de sílice para cromatografía con indicador de fluorescencia, de 0,25 mm de espesor.

Fase móvil - Metanol.

Solución muestra - Disolver 50 mg de Clorhidrato de Oxibutinina en metanol y diluir a 10 ml con el mismo solvente.

Solución estándar - Disolver 10 mg de Clorhidrato de Oxibutinina SR-FA en metanol y diluir a 2 ml con el mismo solvente.

Procedimiento - Aplicar por separado sobre la placa 5 μ l de la *Solución muestra* y 5 μ l de la *Solución estándar*. Dejar secar las aplicaciones y desarrollar los cromatogramas hasta que el frente del solvente haya recorrido aproximadamente tres cuartas partes de la longitud de la placa. Retirar la

placa de la cámara, marcar el frente del solvente, dejar secar al aire y exponer la placa a vapores de yodo durante 30 minutos. La mancha principal obtenida en el cromatograma a partir de la *Solución muestra* debe ser similar en valor de R_f , tamaño e intensidad a la obtenida con la *Solución estándar*.

C - Debe responder a los ensayos para Cloruros <410>.

Determinación del punto de fusión <260>

Entre 124 y 129 °C.

Determinación de la rotación óptica <170>

Rotación específica: Entre - 0,10° y + 0,10°.

Solución muestra: 100 mg por ml, en agua.

Pérdida por secado <680>

Secar entre 100 y 105 °C: no debe perder más de 3 % de su peso.

Determinación del residuo de ignición <270>

No más de 0,1 %.

Límite de metales pesados <590>

Método IV. Emplear 12 ml de una solución de Clorhidrato de Oxibutinina de aproximadamente 100 mg por ml como *Solución muestra* y emplear 2 ml de *Solución estándar de plomo (10 ppm)* para preparar la *Solución estándar*. No más de 0,002 %.

Sustancias relacionadas

Sistema cromatográfico - Emplear un equipo para cromatografía de líquidos con un detector ultravioleta ajustado a 210 nm y una columna de 25 cm \times 3,9 mm con fase estacionaria constituida por octilsilano químicamente unido a partículas porosas de sílice de 5 μ m de diámetro. El caudal debe ser aproximadamente 1 ml por minuto.

Fase móvil - Acetonitrilo y mezcla de fosfato dibásico de potasio al 0,34 % y fosfato monobásico de potasio al 0,436 % (51:49). Filtrar y degasificar. Hacer los ajustes necesarios (ver *Aptitud del sistema* en 100. *Cromatografía*).

Solución estándar A - Disolver 50 mg de Clorhidrato de Oxibutinina SR-FA y 50 mg de Impureza A de Oxibutinina SR-FA en *Fase móvil* y diluir hasta 100 ml con el mismo solvente.

Solución estándar B - Transferir 1 ml de la *Solución muestra* a un matraz aforado de 200 ml y completar a volumen con *Fase móvil*.

Solución muestra - Disolver 50 mg de Clorhidrato de Oxibutinina en *Fase móvil* y diluir a 10 ml con el mismo solvente.

Aptitud del sistema (ver 100. *Cromatografía*) - Cromatografiar la *Solución estándar A* y registrar las respuestas de los picos según se indica en *Procedimiento*: la resolución *R* entre los picos de clorhidrato de oxibutinina y de impureza A no debe ser menor de 11,0.

Procedimiento - Inyectar por separado en el cromatógrafo volúmenes iguales (aproximadamente 10 µl) de la *Solución muestra* y las *Soluciones estándar A* y *B*, registrar los cromatogramas durante dos veces el tiempo de retención del pico principal y medir las respuestas de todos los picos; los tiempos de retención deben ser aproximadamente 15 minutos para clorhidrato de oxibutinina y 24 minutos para impureza A. En el cromatograma obtenido a partir de la *Solución muestra* la respuesta de cualquier pico correspondiente a la impureza A no debe ser mayor a 1,5 veces el obtenido con la *Solución estándar A* (1,5 %); a excepción de las respuestas correspondientes al pico principal y a la impureza A la suma de las respuestas de todos los picos no debe ser mayor que la respuesta del pico principal en el cromatograma obtenido con la *Solución estándar B* (0,5 %). Ignorar cualquier pico con una respuesta menor a 0,5 veces la respuesta del pico principal en el cromatograma obtenido con la *Solución estándar B*.

VALORACIÓN

Pesar exactamente alrededor de 500 mg de Clorhidrato de Oxibutinina, disolver en 50 ml de ácido acético glacial y agregar 10 ml de acetato mercurico (SR) y unas gotas de cristal violeta (SR). Titular con ácido perclórico 0,1 N (SV) hasta punto final verde esmeralda. Realizar una determinación con un blanco y hacer las correcciones necesarias (ver 780. *Volumetría*). Cada ml de ácido perclórico 0,1 N equivale a 39,40 mg de $C_{22}H_{31}NO_3 \cdot HCl$.

OXÍGENO

PM: 32,0

7782-44-7

Definición - El Oxígeno producido por el proceso de licuefacción del aire y el Oxígeno extraído del aire mediante un proceso de tamizado molecular, debe contener no menos de 99,5 por ciento, en volumen, de y debe cumplir con las siguientes especificaciones.

Caracteres generales - Gas incoloro e inodoro, comburente. A la temperatura de 20 °C y bajo una presión de 101 kPa, un volumen de oxígeno medicinal se disuelve en aproximadamente 32 volúmenes de agua.

CONSERVACIÓN

En estado gaseoso presurizado en cilindros metálicos de color reglamentario, o en estado líquido en recipientes criogénicos de baja presión. Almacenar en ambientes secos, ventilados, protegidos de condiciones climáticas adversas.

[NOTA: Los recipientes utilizados para envasar Oxígeno no deben ser tratados con ningún compuesto tóxico, inductor del sueño o que produzca narcosis, o que pueda irritar el tracto respiratorio. Sus conexiones y válvulas no deben ser engrasadas ni aceitadas.]

ENSAYOS

[NOTA: en todos los casos, reducir la presión del envase mediante un regulador adecuado.]

Identificación

A - Poder comburente: colocar una astilla de madera incandescente en una atmósfera de Oxígeno. Debe inflamarse en forma instantánea.

B - Reacción con pirogalol: agitar con solución alcalina de pirogalol. El gas en ensayo debe ser absorbido y la solución se debe tornar marrón.

Olor

Abrir cuidadosamente la válvula del envase y, sin dirigir directamente la corriente de Oxígeno hacia el rostro, orientar una porción hacia la nariz. No debe percibirse olor.

Dióxido de carbono

Debe contener no más de 300 ppm v/v.

Realizar uno de los siguientes ensayos:

A - *Análisis infrarrojo* (ver *Analizador infrarrojo* en 625. *Métodos de análisis para Gases Medicinales*).

Gas blanco: Emplear Oxígeno SR-FA (ver *Definiciones y Sustancias de referencia* en 625. *Métodos de análisis para Gases Medicinales*).

Gas estándar: Emplear una mezcla que contenga 300 ppm (v/v) de Dióxido de Carbono

SR-FA en Nitrógeno SR-FA (ver *Definiciones y Sustancias de referencia* en 625. *Métodos de análisis para Gases Medicinales*).

B - *Tubo detector* (ver *Tubos detectores* en 625. *Métodos de análisis para Gases Medicinales*).

Pasar un volumen apropiado de Oxígeno en ensayo a través de un tubo detector de dióxido de carbono manteniendo el caudal especificado por el fabricante.

Monóxido de carbono

Debe contener no más de 5 ppm v/v.

Realizar uno de los siguientes ensayos:

A - *Análisis infrarrojo* (ver *Analizador infrarrojo* en 625. *Métodos de análisis para Gases Medicinales*).

Gas blanco: Emplear Oxígeno SR-FA (ver *Definiciones y Sustancias de referencia* en 625. *Métodos de análisis para Gases Medicinales*).

Gas estándar: Emplear una mezcla que contenga 5 ppm (v/v) de Monóxido de Carbono SR-FA en Nitrógeno SR-FA (ver *Definiciones y Sustancias de referencia* en 625. *Métodos de análisis para Gases Medicinales*).

B - *Tubo detector* (ver *Tubos detectores* en 625. *Métodos de análisis para Gases Medicinales*).

Pasar un volumen apropiado de Oxígeno en ensayo a través de un tubo detector de monóxido de carbono manteniendo el caudal especificado por el fabricante.

Agua

Debe contener no más de 67 ppm v/v.

Realizar uno de los siguientes ensayos:

A - *Higrometría* (ver *Higrómetro Eléctrico* en 625. *Métodos de análisis para Gases Medicinales*).

Procedimiento - Purgar continuamente el analizador con Oxígeno en ensayo, estabilizado a temperatura ambiente, hasta obtener una lectura estable y medir el contenido de agua.

B - *Tubo detector* (ver *Tubos detectores* en 625. *Métodos de análisis para Gases Medicinales*).

Pasar un volumen apropiado de Oxígeno en ensayo a través de un tubo detector de vapor de agua manteniendo el caudal especificado por el fabricante.

VALORACIÓN

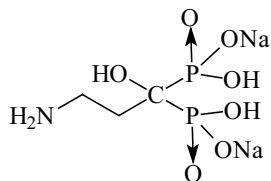
Realizar el ensayo por Análisis paramagnético (ver *Analizador paramagnético para oxígeno* en 625. *Métodos de análisis para Gases Medicinales*).

Gas blanco - Emplear Nitrógeno SR-FA (ver *Definiciones y Sustancias de referencia* en 625. *Métodos de análisis para Gases Medicinales*).

Gas estándar - Emplear Oxígeno SR-FA (ver *Definiciones y Sustancias de referencia* en 625. *Métodos de análisis para Gases Medicinales*).

Procedimiento - Proceder según se indica en *Analizador paramagnético para oxígeno en 625. Métodos de análisis para Gases Medicinales*. Determinar el contenido de oxígeno en el gas en ensayo.

PAMIDRONATO SÓDICO



C₃H₉NNa₂O₇P₂ · 5H₂O PM: 369,1 109552-15-0

Anhidro PM: 279,1 57248-88-1

Definición - Pamidronato Sódico es 3-Amino-1-hidroxipropiliden *bis*(fosfonato) de sodio, pentahidrato. Debe contener no menos de 98,0 por ciento y no más de 102,0 por ciento de C₃H₉NNa₂O₇P₂, calculado sobre la sustancia anhidra y debe cumplir con las siguientes especificaciones.

Caracteres generales - Polvo cristalino blanco. Soluble en agua y en hidróxido de sodio 2 N; moderadamente soluble en ácido clorhídrico 0,1 N; prácticamente insoluble en solventes orgánicos.

Sustancia de referencia - Pamidronato Disódico SR-FA.

CONSERVACIÓN

En envases de cierre perfecto. A una temperatura menor a 30 °C.

ENSAYOS

Identificación

A - Absorción infrarroja <460>. *En fase sólida.*

B - Examinar los cromatogramas obtenidos en *Valoración*. El tiempo de retención del pico principal en el cromatograma obtenido a partir de la *Preparación muestra* se debe corresponder con el obtenido con la *Preparación estándar*.

C - Una solución de Pamidronato Sódico al 5 % debe responder a los ensayos de *Sodio* <410>.

Transparencia y color de la solución

Solución muestra A - Disolver 1,0 g de Pamidronato Sódico en 50 ml de agua, calentando suavemente. Dejar enfriar a temperatura ambiente.

Solución muestra B - Disolver 1,0 g de Pamidronato Sódico en 25 ml de hidróxido de sodio 2 N, calentando suavemente. Dejar enfriar a temperatura ambiente.

Procedimiento - Examinar visualmente las *Soluciones muestra A* y *B*: deben ser transparentes. Medir las absorbancias de cada una de las soluciones (ver 470. *Espectrofotometría ultravioleta y visible*), a 420 nm, en celdas de 4 cm, empleando

agua como blanco para la *Solución muestra A* e hidróxido de sodio 2 N como blanco para la *Solución muestra B*. La absorbancia de ninguna de las dos soluciones debe ser mayor de 0,10.

Determinación del pH <250>

Entre 7,8 y 8,8; determinado sobre una solución de aproximadamente 10 mg por ml.

Determinación de agua <120>

Titulación volumétrica directa. Entre 23,0 y 25,5 %.

Determinación de alcohol <130>

Método II. No más de 0,3 %.

Control higiénico de productos no obligatoriamente estériles <90>

El *Recuento de aerobios viables* no debe ser mayor de 1.000 ufc por gramo y el *Recuento de hongos y levaduras* no debe ser mayor de 100 ufc por gramo.

Límite de β-alanina

Fase estacionaria - Emplear una placa para cromatografía en placa delgada (ver 100. *Cromatografía*) recubierta con gel de sílice para cromatografía de 0,25 mm de espesor.

Fase móvil - Metanol, diisopropil éter y amoníaco (9:8:4).

Solución muestra - Disolver 30 mg de Pamidronato Sódico en agua y diluir a 10,0 ml con el mismo solvente.

Solución estándar - Disolver una cantidad exactamente pesada de ácido aminopropiónico y diluir con agua, cuantitativamente y en etapas, si fuera necesario, para obtener una solución de aproximadamente 6 µg por ml.

Revelador - Disolver 200 mg de ninhidrina en 100 ml de una mezcla de alcohol butílico y ácido acético 2 N (95:5).

Procedimiento - Aplicar por separado sobre la placa 10 µl de la *Solución muestra* y 10 µl de la *Solución estándar*. Dejar secar las aplicaciones y desarrollar los cromatogramas hasta que el frente de solvente haya recorrido aproximadamente tres cuartas partes de la longitud de la placa. Secar entre 100 y 105 °C hasta que el amoníaco desaparezca por completo, pulverizar sobre la placa con *Revelador* y secar entre 100 y 105 °C durante 15 minutos. Examinar la placa bajo luz blanca: la mancha obtenida en el cromatograma de la *Solución muestra* con un valor de *R_f* de aproximadamente 0,5, no debe ser mayor en tamaño e intensidad a la mancha al mismo valor de *R_f* obtenida con la *Solución estándar* (0,2 % de β-alanina). Examinar todas las manchas obtenidas en el cromatograma de la *Solución muestra* y determinar el contenido total de impurezas, excluyendo a la β-alanina.

Fosfato y fosfito

Sistema cromatográfico y Fase móvil - Proceder según se indica en *Valoración*.

Solución madre de fosfato - Transferir aproximadamente 300 mg de ácido fosfórico, exactamente pesados, a un matraz aforado de 1 litro, disolver, completar a volumen con agua y mezclar.

Solución madre de fosfito - Transferir aproximadamente 250 mg de ácido fosforoso, exactamente pesados, a un matraz aforado de 1 litro, disolver, completar a volumen con agua y mezclar.

Solución estándar - Transferir 2,0 ml de *Solución madre de fosfato* y 2,0 ml de *Solución madre de fosfito* a un matraz aforado de 50 ml, completar a volumen con agua y mezclar.

Solución muestra - Emplear la *Preparación muestra* según se indica en *Valoración*.

Aptitud del sistema (ver 100. *Cromatografía*) - Cromatografiar la *Solución estándar* y registrar las respuestas de los picos según se indica en *Procedimiento*: el orden de elución es primero el pico de fosfato y luego el de fosfito; la resolución R entre los picos de fosfato y fosfito no debe ser menor de 2,5; la desviación estándar relativa para inyecciones repetidas, determinada para el pico de fosfato, no debe ser mayor de 10 %; la desviación estándar relativa para inyecciones repetidas, determinada para el pico de fosfito, no debe ser mayor de 20 %.

Procedimiento - Inyectar por separado en el cromatógrafo, volúmenes iguales (aproximadamente 100 μ l) de la *Solución estándar* y la *Solución muestra*, registrar los cromatogramas y medir las respuestas de todos los picos.

Calcular el porcentaje de fosfatos, como ácido fosfórico en la porción de Pamidronato Sódico en ensayo, por la fórmula siguiente:

$$0,2(P_A/P_M)(r_M/r_{EA})$$

en la cual P_A es el peso en mg de ácido fosfórico empleado en la *Solución madre de fosfato*, P_M es el peso en mg de Pamidronato Sódico empleado para preparar la *Solución muestra*, y r_M y r_{EA} son las respuestas de los picos correspondientes al fosfato obtenidos a partir de la *Solución muestra* y la *Solución estándar*, respectivamente: no debe contener más de 0,5 % de fosfatos, determinado como ácido fosfórico.

Calcular el porcentaje de fosfitos, como ácido fosforoso en la porción de Pamidronato Sódico en ensayo, por la fórmula siguiente:

$$0,2(P_B/P_M)(r_M/r_{EB})$$

en la cual P_B es el peso en mg de ácido fosforoso empleado en la *Solución madre de fosfito*, P_M es el peso en mg de Pamidronato Sódico empleado para preparar la *Solución muestra*, y r_M y r_{EB} son las

respuestas de los picos correspondientes al fosfito obtenidos a partir de la *Solución muestra* y la *Solución estándar*, respectivamente: no debe contener más de 0,5 % de fosfitos, determinado como ácido fosforoso; y la suma de fosfitos y fosfatos no debe ser mayor de 0,5 %.

Calcular el porcentaje de cualquier otra impureza en la porción de Pamidronato Sódico en ensayo, por la fórmula siguiente:

$$0,2(P_A/P_M)(r_i/r_{EA})$$

en la cual P_A , P_M y r_{EA} son los términos definidos anteriormente y r_i es la respuesta del pico de cualquier otra impureza individual en el cromatograma de la *Solución muestra*: no debe contener más de 0,5 % del total de las demás impurezas, excluyendo a los picos correspondientes al fosfito y al fosfato y al valor obtenido para β -alanina en *Límite de β -alanina*.

Límite de metales pesados <590>

Método II. No más de 20 ppm.

VALORACIÓN

Sistema cromatográfico - Emplear un equipo para cromatografía de líquidos con un detector de índice de refracción y una columna de 10 cm \times 4,6 mm con fase estacionaria rellena por una resina de intercambio aniónico constituida por gel de poliacrilato o polimetacrilato poroso con grupos amonio cuaternario, de 10 μ m. Mantener la columna a 35 °C. El caudal debe ser aproximadamente 1,0 ml por minuto.

Fase móvil - Agregar 0,47 ml de ácido fórmico anhidro a 2,5 litros de agua. Ajustar a pH 3,5 con hidróxido de sodio 2 N. Filtrar y desgasificar. Hacer los ajustes necesarios (ver *Aptitud del sistema* en 100. *Cromatografía*). [NOTA: pequeñas variaciones en la proporción de ácido fórmico anhidro agregado ejercen una fuerte variación en los tiempos de retención].

Preparación estándar - Disolver una cantidad exactamente pesada de Pamidronato Disódico SR-FA en agua y diluir con agua, y en etapas, si fuera necesario, para obtener una solución de aproximadamente 2 mg por ml.

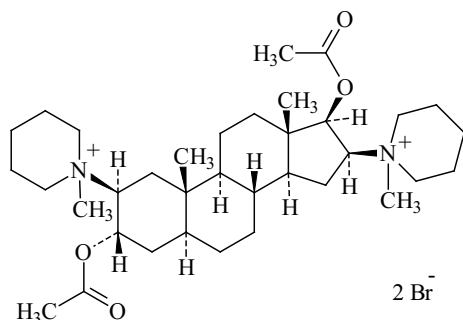
Preparación muestra - Pesar exactamente alrededor de 1.000 mg de Pamidronato Sódico, transferir a un matraz aforado de 50 ml, disolver y completar a volumen con agua y mezclar.

Aptitud del sistema (ver 100. *Cromatografía*) - Cromatografiar la *Preparación estándar* y registrar las respuestas de los picos según se indica en *Procedimiento*: el factor de asimetría no debe ser menor de 0,3 ni mayor de 1,2; la desviación estándar rela-

tiva para inyecciones repetidas no debe ser mayor de 2,0 %.

Procedimiento - Inyectar por separado en el cromatógrafo volúmenes iguales (aproximadamente 100 μ l) de la *Preparación estándar* y la *Preparación muestra*, registrar los cromatogramas y medir las respuestas de los picos principales. Calcular la cantidad de $C_3H_9NNa_2O_7P_2$ en la porción de Pamidronato Sódico.

PANCURONIO, BROMURO DE



$C_{35}H_{60}Br_2N_2O_4$ PM: 733,0 15500-66-0

Definición - Bromuro de Pancuronio es Dibromuro de 1,1'-[(2 β ,3 α ,5 α ,16 β ,17 β)-3,17-bis(acetoxi)androstan-2,16-diil]bis[1-metilpiperidino]. Debe contener no menos de 98,0 por ciento y no más de 102,0 por ciento de $C_{35}H_{60}Br_2N_2O_4$, calculado sobre la sustancia anhidra y debe cumplir con las siguientes especificaciones.

Caracteres generales - Polvo cristalino blanco o casi blanco. Higroscópico. Muy soluble a fácilmente soluble en agua; muy soluble en cloruro de metileno; fácilmente soluble en alcohol.

Sustancias de referencia - Bromuro de Pancuronio SR-FA. Bromuro de Vecuronio SR-FA.

CONSERVACIÓN

En envases inactivos de cierre perfecto.

ENSAYOS

Identificación

A - Absorción infrarroja <460>. *En fase sólida.*

B - Examinar los cromatogramas obtenidos en *Sustancias relacionadas*. La mancha principal en el cromatograma obtenido a partir de la *Solución muestra* se debe corresponder en tamaño, intensidad y valor de R_f con la mancha principal obtenida con la *Solución estándar B*.

C - Debe cumplir con los ensayos para *Bromuro* <410>.

Determinación de la rotación óptica <170>

Rotación específica: Entre +38° y +42°; determinada sobre la sustancia anhidra.

Solución muestra: Disolver 750 mg de Bromuro de Pancuronio en 25 ml de agua.

Determinación de agua <120>

Titulación volumétrica directa. No más de 8,0 %; determinado sobre 300 mg.

Determinación del residuo de ignición <270>

No más de 0,1 %.

Sustancias relacionadas

[NOTA: preparar las soluciones en el momento de su uso].

Fase estacionaria - Emplear una placa para cromatografía en capa delgada (ver 100. *Cromatografía*) recubierta con gel de sílice para cromatografía, de 0,25 mm de espesor.

Fase móvil - Alcohol isopropílico, acetonitrilo e ioduro de sodio al 40 % (85:10:5).

Solución muestra - Disolver 50 mg de Bromuro de Pancuronio en cloruro de metileno y diluir a 5 ml con el mismo solvente.

Solución muestra diluida - Diluir 1,0 ml de *Solución muestra* a 50 ml con cloruro de metileno y diluir 1,0 ml de esta solución a 20 ml con el mismo solvente.

Solución estándar A - Preparar una solución que contenga 0,1 mg de Bromuro de Vecuronio SR-FA y 10 mg de Bromuro de Pancuronio SR-FA en cloruro de metileno.

Solución estándar B - Preparar una solución de Bromuro de Pancuronio SR-FA que contenga 10 mg por ml.

Revelador 1 - Solución de nitrito de sodio al 2 %.

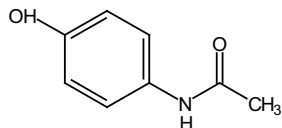
Revelador 2 - Reactivo de Dragendorff (SR).

Procedimiento - Aplicar por separado sobre la placa 5 μ l de las *Soluciones estándar A* y *B* y 5 μ l de la *Solución muestra* y de la *Solución muestra diluida*. Dejar secar las aplicaciones y desarrollar los cromatogramas en una cámara no saturada y sin recubrimiento interno hasta que el frente del solvente haya recorrido aproximadamente 8 cm de la longitud de la placa. Retirar la placa de la cámara, marcar el frente del solvente y dejar secar. Pulverizar sobre la placa con *Revelador 1* y dejar secar durante 5 minutos. Pulverizar la placa con *Revelador 2* y cubrirla con una placa de vidrio. En el cromatograma obtenido a partir de la *Solución muestra*, cualquier mancha correspondiente a bromuro de vecuronio no debe ser mayor en tamaño o intensidad a la mancha obtenida con la *Solución estándar A* (1,0 %) y, a excepción de la mancha principal y la correspondiente a bromuro de vecuronio, ninguna mancha debe ser mayor en tamaño o intensidad a la obtenida con la *Solución muestra diluida* (0,1 %). El ensayo solo es válido si el cromatograma obtenido con la *Solución estándar A* presenta dos manchas claramente separadas correspondientes a bromuro de pancuronio y bromuro de vecuronio con valores de R_f de 0,5 y 0,6 respectivamente.

VALORACIÓN

Pesar exactamente alrededor de 200,0 mg de Bromuro de Pancuronio y disolver en 50 ml de anhídrido acético, calentando si fuera necesario. Titular con ácido perclórico 0,1 N (SV), determinando el punto final potenciométricamente. Cada ml de ácido perclórico 0,1 N equivale a 36,63 mg de $C_{35}H_{60}Br_2N_2O_4$.

PARACETAMOL



$C_8H_9NO_2$ PM: 151,2 103-90-2

Sinonimia - Acetaminofeno.

Definición - Paracetamol es *N*-(4-Hidroxifenil)acetamida. Debe contener no menos de 98,0 por ciento y no más de 101,0 por ciento de $C_8H_9NO_2$, calculado sobre la sustancia anhidra y debe cumplir con las siguientes especificaciones.

Caracteres generales - Polvo cristalino blanco, inodoro. Fácilmente soluble en alcohol; soluble en agua hirviendo e hidróxido de sodio 1 N; moderadamente soluble en agua; muy poco soluble en cloruro de metileno y éter.

Presenta polimorfismo.

Sustancia de referencia - Paracetamol SR-FA.

CONSERVACIÓN

En envases inactivos de cierre perfecto.

ENSAYOS

Identificación

A - Absorción infrarroja <460>. *En fase sólida.*

B - Absorción ultravioleta <470>

Solvente: ácido clorhídrico 0,1 N en metanol 1 en 100.

Concentración: 5 μ g por ml.

C - Aplicar la siguiente técnica cromatográfica.

Fase estacionaria - Emplear una placa para cromatografía en capa delgada (ver 100. *Cromatografía*) recubierta con gel de sílice para cromatografía con indicador de fluorescencia, de 0,25 mm de espesor.

Fase móvil - Cloruro de metileno y metanol (4:1).

Solución estándar - Preparar una solución de Paracetamol SR-FA en metanol de aproximadamente 1 mg por ml.

Solución muestra - Preparar una solución de Paracetamol en metanol de aproximadamente 1 mg por ml.

Procedimiento - Aplicar por separado sobre la placa 10 μ l de la *Solución muestra* y 10 μ l de la *Solución estándar*. Dejar secar las aplicaciones y desarrollar los cromatogramas hasta que el frente del solvente haya recorrido aproximadamente tres

cuartas partes de la longitud de la placa. Retirar la placa de la cámara, marcar el frente del solvente y dejar secar. Examinar la placa bajo luz ultravioleta a 254 nm. El valor de R_f de la mancha principal en el cromatograma obtenido a partir de la *Solución muestra* debe ser similar al obtenido con la *Solución estándar*.

Determinación del punto de fusión <260>

Entre 168 y 172 °C.

Determinación de agua <120>

Titulación volumétrica directa. No más de 0,5 %.

Límite de cloruro y sulfato <560>

Cloruro - Agitar 1,0 g de Paracetamol con 25 ml de agua, filtrar y agregar 1 ml de ácido nítrico 2 N y 1 ml de nitrato de plata (SR): el filtrado no debe presentar más cloruro que el equivalente a 0,20 ml de ácido clorhídrico 0,020 N (0,014 %).

Sulfato - Agitar 1,0 g de Paracetamol con 25 ml de agua, filtrar y agregar 2 ml de ácido acético 1 N. A continuación, agregar 2 ml de cloruro de bario (SR): la mezcla no debe presentar más sulfato que el equivalente a 0,20 ml de ácido sulfúrico 0,020 N (0,02 %).

Sulfuro

Transferir 2,5 g de Paracetamol a un vaso de precipitados de 50 ml. Agregar 5 ml de alcohol y 1 ml de ácido clorhídrico 3 N. Humedecer en agua una tira de papel indicador de acetato de plomo (ver *Papeles y Papeles indicadores en Reactivos y Soluciones*) y fijarla sobre la cara inferior de un vidrio de reloj. Cubrir el vaso de precipitados con el vidrio de reloj, de modo que parte del papel indicador de acetato de plomo quede suspendido cerca del pico vertedor del vaso de precipitados. Calentar el contenido del vaso de precipitados sobre una placa calefactora hasta ebullición. No deben aparecer manchas o coloración en el papel indicador.

p-Aminofenol libre

Diluyente - Agua y metanol (1:1).

Solución alcalina de nitroferricianuro de sodio - Disolver 1 g de nitroferricianuro de sodio y 1 g de carbonato de sodio anhidro en 100 ml de agua.

Solución muestra - Transferir 5,0 g de Paracetamol a un matraz aforado de 100 ml y disolver con aproximadamente 75 ml de *Diluyente*. Agregar 5,0 ml de *Solución alcalina de nitroferricianuro de sodio*, completar a volumen con *Diluyente*, mezclar y dejar en reposo durante 30 minutos.

Solución estándar - Emplear una solución recientemente preparada de *p*-aminofenol de aproximadamente 2,5 μ g por ml, preparada según se indica en *Solución muestra*.

Procedimiento - Determinar las absorbancias de la *Solución muestra* y la *Solución estándar* en celdas de 1 cm, a la longitud de onda de máxima absorción, aproximadamente a 710 nm, con un espectrofotómetro, empleando 5,0 ml de *Solución alcalina de nitroferricianuro de sodio* diluida a 100 ml con *Diluyente* como blanco: la absorbancia de la *Solución muestra* no debe ser mayor que la absorbancia de la *Solución estándar* (0,005 %).

Límite de p-Cloroacetanilida

Fase estacionaria - Emplear una placa para cromatografía en capa delgada (ver 100. *Cromatografía*) recubierta con gel de sílice para cromatografía con indicador de fluorescencia, de 0,25 mm de espesor.

Fase móvil - Éter de petróleo y acetona (75:25).

Solución estándar - Preparar una solución de p-cloroacetanilida en éter de aproximadamente 10 µg por ml.

Solución muestra - Transferir 1,0 g de Paracetamol a un tubo de centrífuga de 15 ml provisto de un tapón de vidrio y agregar 5,0 ml de éter. Agitar mecánicamente durante 30 minutos y centrifugar a 1.000 rpm durante 15 minutos o hasta obtener una separación neta, emplear la solución sobrenadante.

Procedimiento - Aplicar por separado sobre la placa 200 µl de la *Solución muestra* (en porciones de 40 µl, de manera de obtener una única mancha de no más de 10 mm de diámetro) y 40 µl de la *Solución estándar*. Dejar secar las aplicaciones y desarrollar los cromatogramas en una cámara no saturada hasta que el frente del solvente haya recorrido aproximadamente tres cuartas partes de la longitud de la placa. Retirar la placa de la cámara, marcar el frente del solvente y dejar evaporar. Examinar bajo luz ultravioleta a 254 nm: la mancha obtenida en el cromatograma de la *Solución muestra*, con valor de R_f correspondiente a la mancha principal obtenida con la *Solución estándar*, no debe ser mayor en tamaño o intensidad a la mancha principal obtenida con la *Solución estándar* (0,001 %).

Ensayo de sustancias fácilmente carbonizables <350>

Disolver 0,50 g de Paracetamol en 5 ml de ácido sulfúrico (SR): el color de la solución no debe ser más intenso que el de la *Solución de comparación A*.

Impurezas orgánicas volátiles <520>

Método III.

Solvente: dimetilsulfóxido.

Límite de metales pesados <590>

Método II. No más de 0,001 %.

Determinación del residuo de ignición <270>

No más de 0,1 %.

VALORACIÓN

Preparación muestra - Pesar exactamente alrededor de 120 mg de Paracetamol, transferir a un matraz aforado de 500 ml, disolver con 10 ml de metanol, completar a volumen con agua y mezclar. Transferir 5,0 ml de esta solución a un matraz aforado de 100 ml, completar a volumen con agua y mezclar.

Preparación estándar - Emplear una solución de Paracetamol SR-FA de aproximadamente 12 µg por ml, preparada según se indica en *Preparación muestra*.

Procedimiento - Determinar las absorbancias de la *Preparación muestra* y la *Preparación estándar* en celdas de 1 cm, a la longitud de onda de máxima absorción, aproximadamente 244 nm, con un espectrofotómetro, empleando agua como blanco. Calcular la cantidad de $C_8H_9NO_2$ en la porción de Paracetamol en ensayo.

PECTINA

9000-69-5

Definición - Pectina es obtenido del extracto ácido diluido de la porción interna de la corteza de los frutos cítricos o de la manzana y está constituida principalmente por ácidos poligalacturónicos parcialmente metoxilados. Debe contener no menos de 6,7 por ciento de grupos metoxilos (-OCH₃) y no menos de 74,0 por ciento de ácido galacturónico (C₆H₁₀O₇), calculado sobre la sustancia seca y debe cumplir con las siguientes especificaciones.

Caracteres generales - Polvo fino o áspero blanco amarillento. Moderadamente soluble en 20 partes de agua, forma una solución viscosa, coloidal, opalescente que fluye fácilmente y es ácida frente al papel tornasol; prácticamente insoluble en alcohol o alcohol diluido y solventes orgánicos. Se disuelve en agua con mayor facilidad si antes se la humedece con alcohol o glicerina.

CONSERVACIÓN

En envases de cierre perfecto.

ENSAYOS

Identificación

A - Calentar 1 g de Pectina con 9 ml de agua en un baño de vapor hasta obtener una solución y reponer el agua perdida por evaporación: se debe formar un gel espeso al enfriarse.

B - A una solución de Pectina 1 en 100 agregar igual volumen de alcohol: se debe formar un precipitado gelatinoso, transparente.

C - A 5 ml de una solución de Pectina 1 en 100 agregar 1 ml de hidróxido de sodio 2 N y dejar reposar a temperatura ambiente durante 15 minutos: se debe formar un gel o semigel.

D - Acidificar el gel obtenido en el ensayo de *Identificación C* con ácido clorhídrico 3 N y agitar: debe formarse un precipitado voluminoso, gelatinoso. Calentar a ebullición: se debe formar un precipitado floculento de color blanco.

Pérdida por secado <680>

Secar a 105 °C durante 3 horas: no debe perder más de 10 % de su peso.

Límite de arsénico <540>

Método II. No más de 3 ppm.

Límite de plomo

Transferir 20 ml de ácido nítrico a un erlenmeyer de 250 ml, agregar 2 g de Pectina, mezclar y calentar cuidadosamente hasta disolución completa. Continuar el calentamiento hasta reducir el volumen a 7 ml. Enfriar la solución rápidamente a temperatura ambiente, transferir a un matraz aforado de

100 ml y completar a volumen con agua. Transferir 50 ml de la solución obtenida a una ampolla de decantación y proceder según se indica en *Límite de plomo <600>*, empleando 15 ml de *Solución de citrato de amonio*, 3 ml de *Solución de cianuro de potasio* y 500 µl de *Solución de clorhidrato de hidroxilamina*. Diluir la *Solución madre de nitrato de plomo* (ver 590. *Límite de metales pesados*), para obtener 50 ml de una solución que contenga 5 µg de plomo. El límite es 5 ppm.

Ácidos orgánicos y azúcares

Transferir 1 g de Pectina a un erlenmeyer de 500 ml, humedecer con 3 a 5 ml de alcohol, agregar rápidamente 100 ml de agua, agitar y dejar reposar hasta disolución completa. A esta solución, agregar 100 ml de alcohol que contengan 0,3 ml de ácido clorhídrico, mezclar y filtrar rápidamente. Transferir 25 ml del filtrado a una cápsula de porcelana previamente pesada, evaporar en un baño de vapor y secar el residuo al vacío a 50 °C durante dos horas: el peso del residuo no debe ser mayor de 20 mg.

Impurezas orgánicas volátiles <520>

Método II.

Control microbiológico de productos no obligatoriamente estériles <90>

Debe cumplir con los requisitos del ensayo para *Salmonella spp.*

VALORACIÓN

Grupos metoxilos - Pesar exactamente alrededor de 5,00 g de Pectina, transferir a un recipiente apropiado, agregar una mezcla de 5 ml de ácido clorhídrico y 100 ml alcohol al 60 % y agitar durante 10 minutos. Filtrar la solución a través de un filtro de vidrio sinterizado grueso y lavar el residuo con seis porciones de 15 ml cada una de la mezcla de ácido clorhídrico y alcohol al 60 %, hasta que el filtrado este libre de cloruros. Lavar con 20 ml de alcohol, secar a 105 °C durante 1 hora, enfriar y pesar. Transferir exactamente la décima parte del peso de la muestra seca (que representa 500 mg de la muestra original no lavada) a un erlenmeyer de 250 ml y humedecer con 2 ml de alcohol. Agregar 100 ml de agua libre de dióxido de carbono, tapar y agitar ocasionalmente hasta disolución completa. Agregar 5 gotas de fenoltaleína (SR), titular con hidróxido de sodio 0,5 N (SV) y registrar el resultado como *titulación inicial*. Agregar 20 ml de hidróxido de sodio 0,5 N (SV), tapar, agitar vigorosamente y dejar reposar durante 15 minutos. Agregar 20 ml de ácido clorhídrico 0,5 N (SV) y agitar hasta que el color rosado de la solución desaparezca, agregar 3 gotas de fenoltaleína (SR) y titular con hidróxido de sodio 0,5 N (SV) hasta la apari-

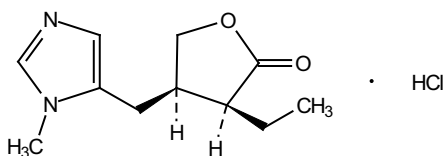
ción de color rosado tenue persistente. Registrar este valor como *índice de saponificación*. Cada ml de hidróxido de sodio 0,5 N empleado en la determinación del índice de saponificación equivale a 15,52 mg de $-OCH_3$.

Ácido galacturónico - Cada ml de hidróxido de sodio 0,5 N empleado en la titulación total en *Grupos metoxilos* (suma de la *titulación inicial* y del *índice de saponificación*) equivale a 97,07 mg de $C_6H_{10}O_7$.

ROTULADO

Indicar en el rotulo si el origen de Pectina es de manzana o de frutos cítricos.

PILOCARPINA, CLORHIDRATO DE



$C_{11}H_{16}N_2O_2 \cdot HCl$ PM: 244,7 54-71-7

Definición - Clorhidrato de Pilocarpina es Monoclorhidrato de (3S-cis)-3-etildihidro-4-[(1-metil-1H-imidazol-5-il)metil]-2(3H)-furanona. Debe contener no menos de 99,0 por ciento y no más de 101,0 por ciento de $C_{11}H_{16}N_2O_2 \cdot HCl$, calculado sobre la sustancia seca y debe cumplir con las siguientes especificaciones.

Caracteres generales - Cristales incoloros, translúcidos, inodoros. Higroscópico y sensible a la luz. Sus soluciones son ácidas frente al tornasol. Muy soluble en agua; fácilmente soluble en alcohol; poco soluble en cloroformo; insoluble en éter.

Sustancia de referencia - Clorhidrato de Pilocarpina SR-FA.

CONSERVACIÓN

En envases inactivos de cierre perfecto.

ENSAYOS

Identificación

A - Absorción infrarroja <460>. *En suspensión*.

B - Una solución 1 en 20 debe responder a los ensayos para *Cloruro* <410>.

Determinación de la rotación óptica <170>

Rotación específica: Entre +88,5° y +91,5°.

Solución muestra: 20 mg por ml, en agua.

Determinación del punto de fusión <260>

Entre 199 y 205 °C, con un intervalo de fusión no mayor de 3 °C.

Pérdida por secado <680>

Secar a 105 °C durante 2 horas: no debe perder más de 3,0 % de su peso.

Ensayo de sustancias fácilmente carbonizables <350>

Disolver 250 mg en 5 ml de ácido sulfúrico (SR); la solución no debe presentar más color que la *Solución de comparación B*.

Impurezas comunes <510>

Solución estándar y *Solución muestra*: emplear

alcohol absoluto como solvente.

Fase móvil: éter de petróleo, alcohol absoluto e hidróxido de amonio (70:30:1).

Revelador: 17.

Límite: no más de 1 %.

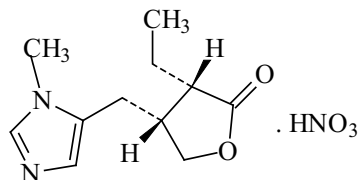
Otros alcaloides

Disolver 200 mg de Clorhidrato de Pilocarpina en 20 ml de agua y dividir la solución en dos porciones. A una de las porciones agregar algunas gotas de hidróxido de amonio 6 N y a la otra, agregar algunas gotas de dicromato de potasio (SR): no se debe producir turbidez en ninguna de las soluciones.

VALORACIÓN

Pesar exactamente alrededor de 200 mg de Clorhidrato de Pilocarpina, transferir a un erlenmeyer y disolver en 50 ml de etanol. Agregar 5 ml de ácido clorhídrico 0,01 N y titular con hidróxido de sodio 0,1 N (SV), determinando el punto final potenciométricamente (ver 780. *Volumetría*). Leer el volumen agregado entre los dos puntos de inflexión. Cada ml de hidróxido de sodio 0,1 N equivale a 24,47 mg de $C_{11}H_{16}N_2O_2 \cdot HCl$.

PILOCARPINA, NITRATO DE



$C_{11}H_{16}N_2O_2 \cdot HNO_3$ PM: 271,3 148-72-1

Definición - Nitrato de Pilocarpina es Mononitrato de (3*S-cis*)-3-etildihidro-4-[(1-metil-1*H*-imidazol-5-il)metil]-2(3*H*)-furanona. Debe contener no menos de 98,5 por ciento y no más de 101,0 por ciento de $C_{11}H_{16}N_2O_2 \cdot HNO_3$, calculado sobre la sustancia seca y debe cumplir con las siguientes especificaciones.

Caracteres generales - Cristales blancos y brillantes. Sus soluciones son ácidas frente al tornasol. Fácilmente soluble en agua; moderadamente soluble en alcohol; insoluble en cloroformo y éter.

Sustancia de referencia - Nitrato de Pilocarpina SR-FA.

CONSERVACIÓN

En envases inactínicos de cierre perfecto.

[NOTA: es estable al aire y se altera por exposición a la luz.]

ENSAYOS

Identificación

A - Absorción infrarroja <460>. *En fase sólida.*

B - Mezclar una solución de Nitrato de Pilocarpina 1 en 10 con un volumen igual de sulfato ferroso (SR) y superponer la mezcla sobre 5 ml de ácido sulfúrico contenido en un tubo de ensayo: la zona de contacto se debe tornar de color castaño.

Determinación del punto de fusión <260>

Entre 171 y 176 °C, con descomposición; con un intervalo de fusión no mayor de 3 °C.

Determinación de la rotación óptica <170>

Rotación específica: Entre +79,5° y +82,5°.

Solución muestra: 20 mg por ml, en agua.

Pérdida por secado <680>

Secar a 105 °C durante 2 horas: no debe perder más de 2,0 % de su peso.

Ensayo de sustancias fácilmente carbonizables <350>

Disolver 100 mg de Nitrato de Pilocarpina en 5 ml de ácido sulfúrico (SR): la solución no debe

presentar más color que la *Solución de comparación A*.

Límite de cloruro y sulfato <560>

Cloruro - A 5 ml de una solución de Nitrato de Pilocarpina 1 en 50, acidificada con ácido nítrico, agregar algunas gotas de nitrato de plata (SR): no debe producir opalescencia de inmediato.

Otros alcaloides

Disolver 200 mg de Nitrato de Pilocarpina en 20 ml de agua y dividir la solución en dos porciones. A una porción agregar algunas gotas de hidróxido de amonio 6 N y a la segunda agregar algunas gotas de dicromato de potasio (SR): no se debe producir turbidez en ninguna de las soluciones.

Pureza cromatográfica

Fase estacionaria - Emplear una placa para cromatografía en capa delgada (ver 100. *Cromatografía*) recubierta con gel de sílice para cromatografía, de 0,25 mm de espesor.

Fase móvil - Cloroformo, metanol y amoníaco concentrado (85:14:1)

Solución estándar - Pesar exactamente alrededor de 10 mg de Nitrato de Pilocarpina SR-FA, transferir a un matraz aforado de 10 ml, disolver en agua, completar a volumen con el mismo solvente y mezclar.

Solución estándar diluida - Transferir 3 ml de la *Solución estándar* a un matraz aforado de 10 ml, completar a volumen con agua y mezclar.

Solución muestra - Disolver 300 mg de Nitrato de Pilocarpina en agua y diluir con el mismo solvente a 10 ml.

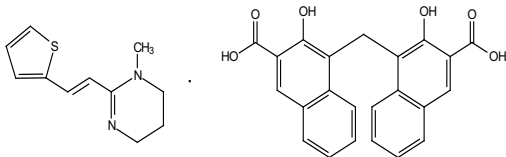
Revelador - Disolver 0,85 g de subnitrato de bismuto en 40 ml de una mezcla de agua y ácido acético glacial (4:1). Agregar 40 ml de solución de yoduro de potasio 2 en 5, luego agregar 120 ml de ácido acético glacial y 250 ml de agua.

Procedimiento - Aplicar por separado sobre la placa 10 µl de la *Solución estándar*, 10 µl de la *Solución estándar diluida* y 10 µl de la *Solución muestra*. Dejar secar las aplicaciones y desarrollar los cromatogramas hasta que el frente del solvente haya recorrido aproximadamente tres cuartas partes de la longitud de la placa. Retirar la placa de la cámara, marcar el frente del solvente y secar la placa entre 100 y 105 °C durante 10 minutos. Dejar enfriar y pulverizar sobre la placa con *Revelador*: a excepción de la mancha principal en el cromatograma obtenido a partir de la *Solución muestra*, ninguna mancha debe ser más intensa que la mancha obtenida con la *Solución estándar diluida* (1,0 %).

VALORACIÓN

Pesar exactamente alrededor de 600 mg de Nitrato de Pilocarpina, disolver en 30 ml de ácido acético glacial, calentando suavemente para favorecer la disolución, enfriar a temperatura ambiente y titular con ácido perclórico 0,1 N (SV), determinando el punto final potenciométricamente. Realizar una determinación con un blanco y hacer las correcciones necesarias (ver 780. *Volumetría*). Cada ml de ácido perclórico 0,1 N equivale a 27,13 mg de $C_{11}H_{16}N_2O_2 \cdot HNO_3$.

PIRANTEL, PAMOATO DE



$C_{11}H_{14}N_2S$ $C_{23}H_{16}O_6$ PM: 594,7 22204-24-6

Sinonimia - Emboato de Pirantel.

Definición - Pamoato de Pirantel es (*E*)-1,4,5,6-tetrahidro-1-metil-2-[2-(2-tienil)etenil] pirimidina, compuesto con 4,4'-metilenobis-[3-hidroxi-2-naftalencarboxílico] (1:1). Debe contener no menos de 98,0 por ciento y no más de 102,0 por ciento de $C_{34}H_{30}N_2O_6S$, calculado sobre la sustancia seca y debe cumplir con las siguientes especificaciones.

Caracteres generales - Sólido amarillo o pardo claro. Soluble en dimetilsulfóxido; poco soluble en dimetilformamida; prácticamente insoluble en agua y metanol.

Sustancias de referencia - Ácido Pamoico SR-FA. Pamoato de Pirantel SR-FA.

CONSERVACIÓN

En envases inactivos bien cerrados.

ENSAYOS

Identificación

A - Absorción infrarroja <460>. *En fase sólida.*

B - Absorción ultravioleta <470>

Concentración: 16 μ g por ml.

Solvente: metanol.

C - Examinar los cromatogramas según se indica en *Valoración*. Los tiempos de retención de los picos principales de pirantel base y ácido pamoico obtenidos a partir de la *Preparación muestra* se deben corresponder con los obtenidos con la *Preparación estándar*.

Pérdida por secado <680>

Secar al vacío a 60 °C durante 3 horas: no debe perder más de 2,0 % de su peso.

Determinación del residuo de ignición <270>

No más de 0,5 %, a partir de 1,33 g.

Límite de metales pesados <590>

Método II. No más de 0,005 %.

Límite de hierro <580>

Agregar 3 ml de ácido clorhídrico y 2 ml de ácido nítrico al residuo obtenido en el ensayo de *Determinación del residuo de ignición* y evaporar en

un baño de vapor hasta sequedad. Disolver el residuo en 2 ml de ácido clorhídrico con la ayuda de calor suave. Agregar 18 ml de ácido clorhídrico, diluir con agua hasta 50 ml y mezclar. Diluir 5 ml de esta solución hasta 47 ml con agua: el límite es 0,0075 %.

Sustancias relacionadas

MÉTODO I

Fase estacionaria - Impregnar un papel de filtro de 18 × 56 cm (Whatman N° 1 o equivalente) con una solución recientemente preparada mezclando 7 volúmenes de acetona y 3 volúmenes de solución reguladora de cloruro de sodio-glicina-ácido clorhídrico, preparada mezclando 3 volúmenes de una solución de glicina y cloruro de sodio 0,3 M para ambos compuestos con 7 volúmenes de ácido clorhídrico 0,3 M. Prensar uniformemente el papel impregnado entre dos hojas de papel absorbente blanco no fluorescente, para eliminar el exceso de solvente.

Fase móvil - Acetato de etilo, butanol y agua (10:1:1).

Diluyente - Cloroformo, metanol e hidróxido de amonio (10:10:1).

Soluciones estándar - Preparar dos soluciones de aproximadamente 0,2 y 20 mg por ml de Pamoato de Pirantel SR-FA en *Diluyente*.

Soluciones muestra - Preparar dos soluciones de aproximadamente 0,2 y 20 mg por ml de Pamoato de Pirantel en *Diluyente*.

Procedimiento - Aplicar por separado sobre el papel 20 μ l de cada una de las *Soluciones estándar* y 20 μ l de las *Soluciones muestra*. Colocar el papel de inmediato en una cámara cromatográfica y desarrollar por cromatografía descendente (ver 100. *Cromatografía*) durante 16 a 20 horas. Retirar de la cámara, dejar secar al aire durante 10 minutos, transferir a una estufa con circulación de aire y secar a 60 °C durante 30 minutos. Examinar los cromatogramas bajo luz ultravioleta a 254 nm: los valores de R_f de las manchas principales obtenidos a partir de las *Soluciones muestra* se deben corresponder con los obtenidos con las *Soluciones estándar*, y a excepción de la mancha principal en el cromatograma obtenido a partir de la *Solución muestra* de mayor concentración, ninguna mancha debe ser mayor en tamaño o intensidad a la mancha principal en el cromatograma obtenido con la *Solución muestra* de menor concentración.

MÉTODO II

Fase estacionaria - Emplear una placa para cromatografía en capa delgada (ver 100. *Cromatografía*) recubierta con gel de sílice para cromatografía con indicador de fluorescencia, de 0,25 mm de espesor.

Fase móvil - Acetato de etilo, agua y ácido acético glacial (3:1:1).

Solución estándar - Pesar exactamente alrededor de 50 mg de Pamoato de Pirantel SR-FA, transferir a un matraz aforado de 5 ml, completar a volumen con dimetilformamida y mezclar.

Solución madre de la muestra - Pesar exactamente alrededor de 100 mg de Pamoato de Pirantel, transferir a un matraz aforado de 10 ml, disolver, completar a volumen con dimetilformamida y mezclar.

Solución muestra - Transferir 1 ml de la *Solución madre de la muestra* a un matraz aforado de 100 ml, completar a volumen con dimetilformamida y mezclar.

Procedimiento - Aplicar por separado sobre la placa 5 µl de la *Solución madre de la muestra*, 5 µl de la *Solución muestra* y 5 µl de la *Solución estándar*. Desarrollar los cromatogramas hasta que el frente del solvente haya recorrido aproximadamente tres cuartas partes de longitud de la placa. Retirar la placa de la cámara y dejar secar al aire durante 10 minutos. Examinar la placa bajo luz ultravioleta a 254 nm. Los cromatogramas obtenidos para la *Solución madre de la muestra* y la *Solución muestra* deben presentar manchas separadas correspondientes al pirantel y al pamoato que se corresponden a las obtenidas con la *Solución estándar*: el valor de R_f del pirantel debe ser aproximadamente 0,3 y para el pamoato debe ser aproximadamente 0,8. A excepción de las dos manchas principales en el cromatograma obtenido a partir de la *Solución madre de la muestra*, ninguna otra mancha debe ser mayor en tamaño o intensidad a la mancha principal en el cromatograma obtenido a partir de la *Solución muestra*.

Contenido de ácido pamoico

Sistema cromatográfico - Emplear un equipo para cromatografía de líquidos con un detector ultravioleta ajustado a 288 nm y una columna de 25 cm × 4,6 mm con fase estacionaria constituida por partículas porosas de sílice de 5 a 10 µm de diámetro. El caudal debe ser aproximadamente 1,0 ml por minuto.

Fase móvil - Acetonitrilo, ácido acético, agua y dietilamina (92,8:3:3:1,2). Filtrar y desgasificar. Hacer los ajustes necesarios (ver *Aptitud del sistema* en 100. *Cromatografía*). [NOTA: al aumentar la cantidad de acetonitrilo en la *Fase móvil* aumentan los tiempos de retención. Al aumentar la cantidad de ácido acético, agua y dietilamina reduce los tiempos de retención. Si es necesario realizar algún ajuste en la *Fase móvil*, mantener la proporción entre ácido acético, agua y dietilamina (1:1:0,4)].

Aptitud del sistema (ver 100. *Cromatografía*) - Cromatografiar la *Preparación estándar* y registrar las respuestas de los picos según se indica en *Procedimiento*: los tiempos de retención relativos para el ácido pamoico y para el pirantel deben ser de aproximadamente 0,6 y 1,0 respectivamente; la resolución R entre pirantel y ácido pamoico no debe ser menor de 10; el número de platos teóricos para el pico de pirantel no debe ser menor de 8.000; el factor de asimetría para el pico de pirantel no debe ser mayor de 1,3; la desviación estándar relativa para inyecciones repetidas no debe ser mayor de 1,0 %.

Solución estándar - Disolver una cantidad exactamente pesada de Ácido Pamoico SR-FA en *Fase móvil* para obtener una solución de aproximadamente 0,52 mg por ml. Transferir 1,0 ml de esta solución a un matraz aforado de 10 ml, completar a volumen con *Fase móvil* y mezclar.

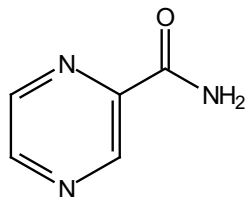
Solución muestra - Emplear la *Preparación muestra* según se indica en *Valoración*.

Procedimiento - Inyectar por separado en el cromatógrafo volúmenes iguales (aproximadamente 20 µl) de la *Solución estándar* y la *Solución muestra*, registrar los cromatogramas y medir las respuestas de los picos según se indica en *Valoración*. Calcular la cantidad de $C_{23}H_{16}O_6$ en la porción de Pamoato de Pirantel en ensayo, a partir de las respuestas de los picos de ácido pamoico obtenidas con la *Solución muestra* y la *Solución estándar*. No debe contener menos de 63,4 % y no más de 67,3 % de ácido pamoico calculado sobre la sustancia seca.

VALORACIÓN

Pesar exactamente alrededor de 450 mg de Pamoato de Pirantel, transferir a un erlenmeyer, agregar 10 ml de anhídrido acético y 50 ml de ácido acético glacial. Calentar a 50 °C y agitar durante 10 minutos. Dejar enfriar a temperatura ambiente y titular con ácido perclórico 0,1 N (SV), determinando el punto final potenciométricamente. Realizar una determinación con un blanco y hacer las correcciones necesarias (ver 780. *Volumetría*). Cada ml de ácido perclórico 0,1 N equivale a 59,47 mg de $C_{11}H_{14}N_2S$ $C_{23}H_{16}O_6$.

PIRAZINAMIDA



$C_5H_5N_3O$

PM: 123,1

98-96-4

Definición - Pirazinamida es Pirazinacarboxamida. Debe contener no menos de 99,0 por ciento y no más de 100,5 por ciento de $C_5H_5N_3O$, calculado sobre la sustancia anhidra y debe cumplir con las siguientes especificaciones.

Caracteres generales - Polvo cristalino blanco o casi blanco. Moderadamente soluble en agua; poco soluble en alcohol, cloroformo y éter.

Sustancia de referencia - Pirazinamida SR-FA.

CONSERVACIÓN

En envases bien cerrados.

ENSAYOS

Identificación

A - Absorción infrarroja <460>. *En suspensión.*

B - Absorción ultravioleta <470>

Solvente: agua.

Concentración: 10 μ g por ml.

Las absorbividades a 268 nm, calculadas sobre la sustancia seca, no deben diferir en más de 3,0 %.

C - Calentar a ebullición 20 mg de Pirazinamida con 5 ml de hidróxido de 5 N: se debe percibir olor a amoníaco.

Determinación del punto de fusión <260>

Entre 188 y 191 °C.

Determinación de agua <120>

Titulación volumétrica directa. No más de 0,5 %.

Determinación del residuo de ignición <270>

No más de 0,1 %.

Límite de metales pesados <590>

Método II. No más de 0,001 %.

Impurezas orgánicas volátiles <520>

Método I.

Sustancias relacionadas

Fase estacionaria - Emplear una placa para cromatografía en capa delgada (ver 100. *Cromato-*

grafía) recubierta con gel de sílice para cromatografía con indicador de fluorescencia, de 0,25 mm de espesor.

Fase móvil - Butanol, agua y ácido acético glacial (60:20:20).

Diluyente - Cloruro de metileno y metanol (9:1).

Solución muestra - Pesar exactamente alrededor de 100 mg de Pirazinamida, transferir a un matraz aforado de 10 ml, disolver y completar a volumen con *Diluyente*.

Solución estándar A - Transferir 1 ml de *Solución muestra* a un matraz aforado de 50 ml y completar a volumen con *Diluyente*. Transferir 1 ml de esta solución a un matraz aforado de 10 ml y completar a volumen con *Diluyente*.

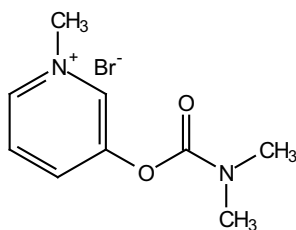
Solución estándar B - Pesar exactamente alrededor de 10 mg de *Niacina*, transferir a un matraz aforado de 10 ml, disolver con *Diluyente*, agregar 1 ml de *Solución muestra* y completar a volumen con *Diluyente*.

Procedimiento - Aplicar por separado sobre la placa 20 μ l de las *Soluciones estándar A* y *B* y 20 μ l de la *Solución muestra*. Desarrollar los cromatogramas hasta que el frente del solvente haya recorrido aproximadamente tres cuartas partes de la longitud de la placa. Retirar la placa de la cámara, marcar el frente del solvente, dejar secar al aire y examinar bajo luz ultravioleta a 254 nm: a excepción de la mancha principal, ninguna mancha en el cromatograma obtenido a partir de la *Solución muestra* debe ser más intensa que la mancha principal obtenida con la *Solución estándar A* (0,2 %). El ensayo sólo es válido si el cromatograma obtenido a partir de la *Solución estándar B* presenta dos manchas completamente separadas.

VALORACIÓN

Pesar exactamente alrededor de 100 mg de Pirazinamida, disolver en 50 ml de anhídrido acético. Titular con ácido perclórico 0,1 N (SV), determinando el punto final potenciométricamente. Realizar una determinación con un blanco y hacer las correcciones necesarias (ver 780. *Volumetría*). Cada ml de ácido perclórico 0,1 N equivale a 12,31 mg de $C_5H_5N_3O$.

PIRIDOSTIGMINA, BROMURO DE



$C_9H_{13}BrN_2O_2$ PM: 261,1 101-26-8

Definición - Bromuro de Piridostigmina es Bromuro de 3-[[[(dimetilamino)-carbonil]oxi]-1-metilpiridinio. Debe contener no menos de 98,5 por ciento y no más de 101,0 por ciento de $C_9H_{13}BrN_2O_2$, calculado sobre la sustancia seca y debe cumplir con las siguientes especificaciones.

Caracteres generales - Polvo cristalino blanco o prácticamente blanco. Higroscópico. Fácilmente soluble en agua, alcohol y cloroformo; poco soluble en éter de petróleo; prácticamente insoluble en éter.

Sustancia de referencia - Bromuro de Piridostigmina SR-FA.

CONSERVACIÓN

En envases de cierre perfecto.

ENSAYOS

Identificación

A - Absorción infrarroja <460>. *En fase sólida.*

B - Absorción ultravioleta <470>

Solvente: ácido clorhídrico 0,1 N.

Concentración: 35 μ g por ml.

Las absorptividades a 269 nm, calculadas sobre la sustancia seca, no deben diferir en más de 3,0 %.

C - Transferir 100 mg de Bromuro de Piridostigmina a un tubo de ensayo y agregar 0,6 ml de hidróxido de sodio 1 N: se debe desarrollar un color anaranjado. Cuando la mezcla se calienta, el color debe cambiar a amarillo y cuando se coloca una tira de papel de tornasol rojo humedecida sobre la parte superior del tubo de ensayo, la tira de papel debe cambiar a azul.

D - Una solución de Bromuro de Piridostigmina 1 en 50 debe responder a los ensayos para *Bromuro* <410>.

Determinación del punto de fusión <260>

Entre 154 y 157 °C, secando previamente la muestra.

Pérdida por secado <680>

Secar al vacío sobre pentóxido de fósforo a 100 °C durante 4 horas: no debe perder más de 2,0 % de su peso.

Determinación del residuo de ignición <270>

No más de 0,1 %.

Impurezas comunes <510>

Solución muestra y Solución estándar: emplear metanol como solvente.

Fase móvil: metanol y agua (1:1); las placas para cromatografía en capa delgada están recubiertas con celulosa con indicador de fluorescencia.

Revelador: 1.

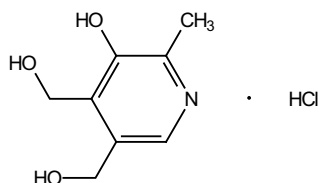
Impurezas orgánicas volátiles <520>

Método 1.

VALORACIÓN

Pesar exactamente alrededor de 230 mg de Bromuro de Piridostigmina, transferir a un erlenmeyer apropiado y disolver en 10 ml de anhídrido acético. Agregar 40 ml del mismo solvente y titular con ácido perclórico 0,1 N, determinando el punto final potenciométricamente. Realizar una determinación con un blanco y hacer las correcciones necesarias (ver 780. *Volumetría*). Cada ml de ácido perclórico 0,1 N equivale a 26,11 mg de $C_9H_{13}BrN_2O_2$.

PIRIDOXINA, CLORHIDRATO DE



$C_8H_{11}NO_3 \cdot HCl$ PM: 205,6 58-56-0

Sinonimia - Clorhidrato de la Vitamina B₆.

Definición - Clorhidrato de Piridoxina es Clorhidrato de 5-hidroxi-6-metil-3,4-piridindimetanol. Debe contener no menos de 99,0 por ciento y no más de 101,0 por ciento de $C_8H_{11}NO_3 \cdot HCl$, calculado sobre la sustancia seca y debe cumplir con las siguientes especificaciones.

Caracteres generales - Polvo cristalino o cristales blancos o casi blancos. Estable al aire. Afectado lentamente por la luz solar. Sus soluciones poseen un pH de aproximadamente 3. Fácilmente soluble en agua; poco soluble en alcohol; insoluble en éter.

Sustancia de referencia - Clorhidrato de Piridoxina SR-FA.

CONSERVACIÓN

En envases inactínicos de cierre perfecto.

ENSAYOS

Identificación

A - Absorción Infrarroja <460>. *En suspensión.*

B - Debe responder a los ensayos para *Cloruro* <410>.

Pérdida por secado <680>

Secar al vacío sobre gel de sílice durante 4 horas: no debe perder más de 0,5 % de su peso.

Impurezas orgánicas volátiles <520>

Método I.

Límite de metales pesados <590>

Método II. No más de 0,003 %.

Contenido de cloruro

Pesar exactamente alrededor de 500 mg de Clorhidrato de Piridoxina, transferir a un erlenmeyer con tapón de vidrio y disolver en 50 ml de metanol. Agregar 5 ml de ácido acético glacial, 2 a 3 gotas de eosina (SR) y titular con nitrato de plata 0,1 N (SV). Cada ml de nitrato de plata 0,1 N equivale a 3,545 mg de Cl. Debe contener no menos de 16,9 % y no más de 17,6 % de Cl, calculado sobre la sustancia seca.

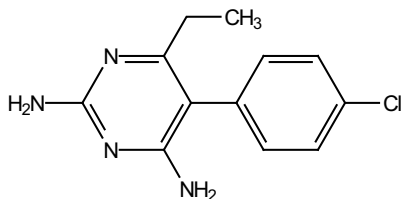
Determinación del residuo de ignición <270>

No más de 0,1 %.

VALORACIÓN

Pesar exactamente alrededor de 150 mg de Clorhidrato de Piridoxina, transferir a un erlenmeyer, disolver en 5 ml de ácido fórmico anhidrido, agregar 50 ml de anhidrido acético y titular con ácido perclórico 0,1 N (SV), determinando el punto final potenciométricamente. Realizar una determinación de un blanco y hacer las correcciones necesarias (ver 780. *Volumetría*). Cada ml de ácido perclórico 0,1 N equivale a 20,56 mg de $C_8H_{11}NO_3 \cdot HCl$.

PIRIMETAMINA



$C_{12}H_{13}ClN_4$ PM: 248,7 58-14-0

Definición - Pirimetamina es 5-(4-Clorofenil)-6-etil-2,4-pirimidinodiamina. Debe contener no menos de 99,0 por ciento y no más de 101,0 por ciento de $C_{12}H_{13}ClN_4$, calculado sobre la sustancia seca y debe cumplir con las siguientes especificaciones.

Caracteres generales - Polvo cristalino blanco. Poco soluble en acetona, alcohol y cloroformo; prácticamente insoluble en agua

Sustancia de referencia - Pirimetamina SR-FA.

CONSERVACIÓN

En envases inactivos de cierre perfecto.

ENSAYOS

Identificación

A - Absorción infrarroja <460>. *En fase sólida.*

B - Examinar los cromatogramas obtenidos en *Sustancias relacionadas*, bajo luz ultravioleta a 254 nm. La mancha principal obtenida a partir de la *Solución muestra B* se debe corresponder en valor de R_f , tamaño e intensidad a la mancha principal obtenida con la *Solución estándar A*.

Impurezas comunes <510>

Solución estándar y Solución muestra: emplear una mezcla de metanol y cloroformo (1:1) como solvente.

Fase móvil: alcohol *n*-propílico, ácido acético glacial y agua (8:1:1).

Revelador: 2.

Determinación del punto de fusión <260>

Entre 238 y 242 °C.

Pérdida por secado <680>

Secar a 105 °C durante 4 horas: no debe perder más de 0,5 % de su peso.

Determinación del residuo de ignición <270>

No más de 0,1 %.

Sustancias relacionadas

[NOTA: preparar las soluciones que contengan la muestra y la *Sustancia de referencia* en el momento de su uso].

Fase estacionaria - Emplear una placa para cromatografía en capa delgada (ver 100. *Cromatografía*) recubierta con gel de sílice para cromatografía con indicador de fluorescencia, de 0,25 mm de espesor.

Fase móvil - Tolueno, ácido acético glacial, propanol y cloroformo (76:12:8:4).

Diluyente - Cloroformo y metanol (9:1).

Solución muestra A - Disolver 250 mg de Pirimetamina en *Diluyente* y diluir a 25 ml con *Diluyente*.

Solución muestra B - Diluir 1 ml de *Solución muestra A* a 10 ml con *Diluyente*.

Solución estándar A - Disolver 100 mg de Pirimetamina SR-FA en *Diluyente* y diluir a 100 ml con *Diluyente*.

Solución estándar B - Diluir 2,5 ml de *Solución muestra A* a 100 ml con *Diluyente*. Diluir 1 ml de esta solución a 10 ml con *Diluyente*.

Procedimiento - Aplicar por separado sobre la placa 20 µl de las *Soluciones muestra A* y *B* y 20 µl de las *Soluciones estándar A* y *B*. Dejar secar las aplicaciones y desarrollar los cromatogramas hasta que el frente del solvente haya recorrido aproximadamente tres cuartas partes de la longitud de la placa. Retirar la placa de la cámara, marcar el frente del solvente y dejar secar al aire. Examinar la placa bajo luz ultravioleta a 254 nm: a excepción de la mancha principal en el cromatograma obtenido a partir de la *Solución muestra A*, ninguna mancha debe ser mayor en tamaño o intensidad que la mancha principal obtenida con la *Solución estándar B* (0,25 %).

Límite de sulfato

Solución muestra - Agitar 1,0 g de Pirimetamina con 50 ml de agua durante 2 minutos y filtrar.

Solución de comparación - A

Procedimiento - A 1,5 ml de solución de sulfato (10 ppm) (SL1) agregar 1 ml de cloruro de bario al 25 %, agitar y dejar en reposo durante 1 minuto. Agregar 15 ml de *Solución muestra* y 0,5 ml ácido acético. Proceder del mismo modo con un control preparado a partir de 15 ml de una mezcla de 12,5 ml de agua y 2,5 ml de solución de sulfato (10 ppm) (SL). Luego de 5 minutos, si la *Solución muestra* presenta opalescencia, esta no debe ser más intensa que la del control (80 ppm).

Impurezas orgánicas volátiles <520>

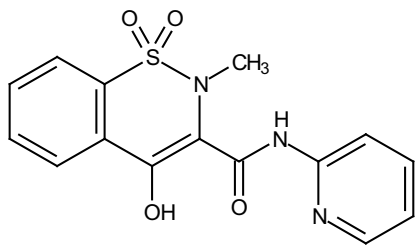
Método III.

Solvente: dimetilsulfóxido.

VALORACIÓN

Pesar exactamente alrededor de 200 mg de Pirimetamina, disolver en 25 ml de ácido acético glacial, calentando suavemente para disolver. Enfriar la solución a temperatura ambiente, agregar 4 gotas de rojo de quinaldina (SR) y titular con ácido perclórico 0,1 N (SV). Realizar una determinación con un blanco y hacer las correcciones necesarias (ver 780. *Volumetría*). Cada ml de ácido perclórico 0,1 N equivale a 24,87 mg de $C_{12}H_{13}ClN_4$.

PIROXICAM



$C_{15}H_{13}N_3O_4S$ PM: 331,4 36322-90-4

Definición - Piroxicam es 4-Hidroxi-2-metil-N-2-piridinil-2H-1,2-benzotiazina-3-carboxamida-1,1-dióxido. Debe contener no menos de 97,0 por ciento y no más de 103,0 por ciento de $C_{15}H_{13}N_3O_4S$ y debe cumplir con las siguientes especificaciones.

Caracteres generales - Polvo blanco o ligeramente amarillo. Inodoro. Poco soluble en alcohol y en soluciones alcalinas acuosas; muy poco soluble en agua, en ácidos diluidos y en la mayoría de los solventes orgánicos.

Sustancia de referencia - Piroxicam SR-FA.

CONSERVACIÓN

En envases inactivos de cierre perfecto.

ENSAYOS

Identificación

A - Absorción infrarroja <460>. *En fase sólida.*

B - Absorción ultravioleta <470>

Solvente: ácido clorhídrico en metanol 1 en 1.200.

Concentración: 10 µg por ml.

Determinación de agua <120>

Titulación volumétrica directa. No más de 0,5 %.

Determinación del residuo de ignición <270>

No más de 0,3 %.

Límite de metales pesados <590>

Método II. No más de 0,005 %.

Impurezas orgánicas volátiles <520>

Método III.

Solvente: dimetilsulfóxido.

VALORACIÓN

Sistema cromatográfico - Emplear un cromatógrafo de líquidos equipado con un detector ultravioleta ajustado a 254 nm y una columna de 30 cm × 3,9 mm con fase estacionaria constituida

por octadecilsilano químicamente unido a partículas porosas de sílice de 3 a 10 µm de diámetro. El caudal debe ser aproximadamente 1,2 ml por minuto.

Solución reguladora - Disolver 7,72 g de ácido cítrico anhidro en 400 ml de agua y disolver por separado 5,35 g de fosfato dibásico de sodio en 100 ml de agua. Agregar la solución de fosfato a la solución de ácido cítrico, diluir con agua a 1 litro y mezclar.

Fase móvil - *Solución reguladora* y metanol (55:45). Filtrar y desgasificar. Hacer los ajustes necesarios (ver *Aptitud del sistema* en 100. *Cromatografía*).

Preparación estándar - Disolver una cantidad exactamente pesada de Piroxicam SR-FA en ácido clorhídrico metanólico 0,01 N para obtener una solución de aproximadamente 0,25 mg por ml. Transferir 10,0 ml de esta solución a un matraz aforado de 50 ml, agregar 25 ml de ácido clorhídrico metanólico 0,01 N y 10,0 ml de agua, diluir con ácido clorhídrico metanólico 0,01 N a volumen y mezclar.

Preparación muestra - Pesar exactamente alrededor de 50 mg de Piroxicam, transferir a un matraz aforado de 100 ml, diluir con ácido clorhídrico metanólico 0,01 N a volumen y mezclar. Transferir 10,0 ml de esta solución a un matraz aforado de 100 ml, agregar 50 ml de ácido clorhídrico metanólico 0,01 N y 20,0 ml de agua. Diluir con ácido clorhídrico metanólico 0,01 N a volumen y mezclar.

Aptitud del sistema (ver 100. *Cromatografía*) - Cromatografiar la *Preparación estándar* y registrar las respuestas de los picos según se indica en *Procedimiento*: la eficiencia de la columna no debe ser menor de 500 platos teóricos, el factor de asimetría no debe ser mayor de 1,5; la desviación estándar relativa para inyecciones repetidas no debe ser mayor de 2,0 %.

Procedimiento - Inyectar por separado en el cromatógrafo volúmenes iguales (aproximadamente 25 µl) de la *Preparación estándar* y la *Preparación muestra*, registrar los cromatogramas y medir las respuestas de los picos principales. Calcular la cantidad en mg de $C_{15}H_{13}N_3O_4S$ en la porción de Piroxicam en ensayo.

PLATA, NITRATO DE

AgNO₃ PM: 169,9 7761-88-8

Definición - Nitrato de Plata es la Sal de plata del ácido nítrico. El Nitrato de Plata pulverizado y secado en la oscuridad sobre gel de sílice durante 4 horas, debe contener no menos de 99,8 por ciento y no más de 100,5 por ciento de AgNO₃ y debe cumplir con las siguientes especificaciones.

Caracteres generales - Cristales incoloros o blancos que por exposición a la luz y en presencia de materia orgánica, se torna gris o negro grisáceo. El pH de sus soluciones acuosas es aproximadamente 5,5. Muy soluble en agua y aun más en agua a ebullición; fácilmente soluble en alcohol a ebullición; moderadamente soluble en alcohol; poco soluble en éter.

CONSERVACIÓN

En envases inactínicos de cierre perfecto.

ENSAYOS

Identificación

A - Una solución de Nitrato de Plata 1 en 50 debe responder a los ensayos para *Plata* <410>.

B - En un tubo de ensayo, mezclar una solución de Nitrato de Plata 1 en 10 con 1 gota de difenilamina (SR) y luego verter cuidadosamente sobre ácido sulfúrico: debe aparecer color azul profundo en la superficie de contacto.

Aspecto de la solución

Una solución de 2 g de Nitrato de Plata en 20 ml de agua debe ser límpida e incolora.

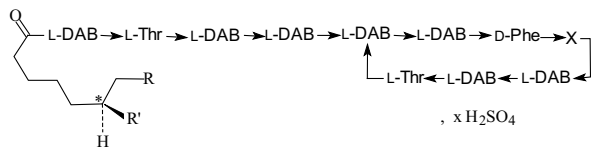
Cobre

A 5 ml de una solución de Nitrato de Plata 1 en 10 agregar hidróxido de amonio 6 N, gota a gota, hasta disolver el precipitado formado: no se debe producir color azul.

VALORACIÓN

Pulverizar aproximadamente 1 g de Nitrato de Plata y secar en la oscuridad sobre gel de sílice durante 4 horas. Pesar exactamente alrededor de 700 mg de la sal seca, disolver en 50 ml de agua, agregar 2 ml de ácido nítrico y 2 ml de sulfato férrico amónico (SR) y titular con tiocianato de amonio 0,1 N (SV). Realizar una determinación con un blanco y hacer las correcciones necesarias (ver 780. *Volumetría*). Cada ml de tiocianato de amonio 0,1 N equivale a 16,99 mg de AgNO₃.

POLIMIXINA B, SULFATO DE



DAB = Ácido 2,4-diaminobutírico

Polimixina	R	R'	X	FM	PM
B ₁	CH ₃	CH ₃	L-Leu	C ₅₆ H ₉₈ N ₁₆ O ₁₃	1.204
B ₂	H	CH ₃	L-Leu	C ₅₅ H ₉₆ N ₁₆ O ₁₃	1.190
B ₃	CH ₃	H	L-Leu	C ₅₅ H ₉₆ N ₁₆ O ₁₃	1.190
B ₁₋₁	CH ₃	CH ₃	L-Ile	C ₅₆ H ₉₈ N ₁₆ O ₁₃	1.204

Definición - Sulfato de Polimixina B es una mezcla de sulfatos de polipéptidos producidos por el crecimiento de cepas de *Bacillus polymyxa* cuyo principal componente es Polimixina B₁. Debe tener una potencia equivalente a no menos de 6.500 Unidades de Polimixina B por mg, calculada con respecto a la sustancia seca. Polimixina B debe cumplir con las siguientes especificaciones.

Caracteres generales - Polvo blanco o casi blanco, higroscópico. Soluble en agua; poco soluble en alcohol.

Sustancia de referencia - Sulfato de Polimixina B SR-FA.

CONSERVACIÓN

En envases inactivos de cierre perfecto.

ENSAYOS

Identificación

A - Examinar los cromatogramas obtenidos en *Sustancias relacionadas*. Los tiempos de retención de los picos correspondientes a Polimixina B₁, B₂, B₃ y B₁₋₁ en el cromatograma obtenido a partir de la *Solución muestra* se deben corresponder, respectivamente, con los obtenidos en la *Solución estándar*.

B - Aplicar la siguiente técnica cromatográfica.

Fase estacionaria - Emplear una placa para cromatografía en capa delgada (ver 100. *Cromatografía*) recubierta con gel de sílice para cromatografía, de 0,25 mm de espesor.

Fase móvil - Fenol y agua (75:25).

Solución estándar A - Disolver 20 mg de leucina en agua y diluir a 10 ml con el mismo solvente.

Solución estándar B - Disolver 20 mg de treonina en agua y diluir a 10 ml con el mismo solvente.

Solución estándar C - Disolver 20 mg de fenilalanina en agua y diluir a 10 ml con el mismo solvente.

Solución estándar D - Disolver 20 mg de serina en agua y diluir a 10 ml con el mismo solvente.

Solución muestra - Disolver 5 mg de Sulfato de Polimixina B en 1 ml de una mezcla de volúmenes iguales de ácido clorhídrico y agua, calentar a 135 °C en un tubo sellado durante 5 horas y evaporar hasta sequedad en un baño de agua. Disolver el residuo en 0,5 ml de agua.

Revelador - Disolver 1,0 g de ninhidrina en 50 ml de alcohol y agregar 10 ml de ácido acético glacial.

Procedimiento - [NOTA: realizar las siguientes operaciones protegidas de la luz]. Aplicar por separado sobre la placa, en bandas de 10 mm, 5 µl de las *Soluciones estándar A, B, C y D* y 5 µl de la *Solución muestra*. Dejar que la placa se impregne con los vapores de la *Fase móvil*, pero sin estar en contacto con esta, durante al menos 12 horas. Desarrollar los cromatogramas hasta que el frente del solvente haya recorrido aproximadamente tres cuartas partes de la longitud de la placa. Retirar la placa de la cámara, marcar el frente del solvente y secar entre 100 y 105 °C. Pulverizar sobre la placa con *Revelador* y calentar entre 100 y 105 °C durante 5 minutos: el cromatograma obtenido a partir de la *Solución muestra* debe presentar bandas cuyos valores de R_f se deben corresponder con los obtenidas con las *Soluciones estándar A, B y C*, pero no debe presentar una banda que se corresponda con la obtenida con la *Solución estándar D*. En el cromatograma obtenido a partir de la *Solución muestra* se debe observar una banda con un valor de R_f muy bajo, correspondiente al ácido 2,4-diaminobutírico.

C - Debe cumplir con los ensayos para *Sulfatos* <410>.

Determinación del pH <250>

Entre 5,0 y 7,0; determinado sobre una solución preparada disolviendo 200 mg de Sulfato de Polimixina B en 10 ml de agua libre de dióxido de carbono.

Determinación de la rotación óptica <170>

Rotación específica: Entre - 78° y - 90°, con respecto a la sustancia seca.

Solución muestra: disolver 500 mg de Sulfato de Polimixina B en 25 ml de agua.

Sustancias relacionadas

Sistema cromatográfico - Emplear un equipo para cromatografía de líquidos con un detector ultravioleta ajustado a 215 nm y una columna de 25 cm × 4,6 mm con fase estacionaria constituida por octadecilsilano desactivado para bases y total-

mente recubierto químicamente unido a partículas porosas de sílice de 5 µm de diámetro. Mantener la columna aproximadamente a 30 °C. El caudal debe ser aproximadamente 1,0 ml por minuto.

Solución de sulfato de sodio - Transferir 4,46 g de sulfato de sodio anhidro, exactamente pesados, a un matraz aforado de 1 litro y disolver en 900 ml de agua. Ajustar a pH 2,3 con ácido fosfórico diluido y completar a volumen con agua.

Fase móvil - Solución de sulfato de sodio y acetonitrilo (80:20). Filtrar y desgasificar. Hacer los ajustes necesarios (ver *Aptitud del sistema* en 100. *Cromatografía*).

Diluyente - Agua y acetonitrilo (80:20).

Solución estándar - Pesar exactamente alrededor de 50 mg de Sulfato de Polimixina B SR-FA y transferir a un matraz aforado de 100 ml, disolver y completar a volumen con *Diluyente*.

Solución estándar diluida - Transferir 1 ml de la *Solución estándar* a un matraz aforado de 100 ml y completar a volumen con *Diluyente*.

Solución muestra - Pesar exactamente alrededor de 50 mg de Sulfato de Polimixina B, transferir a un matraz aforado de 100 ml, disolver y completar a volumen con *Diluyente*.

Aptitud del sistema (ver 100. *Cromatografía*) - Cromatografiar la *Solución estándar* y registrar las respuestas de los picos según se indica en *Procedimiento*: el tiempo de retención para el pico correspondiente a Polimixina B₁ debe ser aproximadamente 35 minutos; los tiempos de retención relativos a Polimixina B₁ deben ser aproximadamente 0,5 para Polimixina B₂, 0,6 para Polimixina B₃ y 0,8 para Polimixina B₁₋₁; la resolución *R* entre los picos de Polimixina B₂ y Polimixina B₃ no debe ser menor de 3,0.

Procedimiento - Inyectar por separado en el cromatografo volúmenes iguales (aproximadamente 20 µl) de la *Solución estándar* y la *Solución muestra*. Cromatografiar la *Solución muestra* durante al menos 1,4 veces el tiempo de retención del pico de Polimixina B₁. Registrar los cromatogramas y medir las respuestas de todos los picos: ninguna impureza individual debe ser mayor de 3,0 % de la respuesta del pico principal obtenido con la *Solución estándar* y la suma de todas las impurezas no debe ser mayor de 17,0 % de la respuesta del pico principal obtenido con la *Solución estándar*. Ignorar cualquier pico con una respuesta menor a 0,7 veces la respuesta del pico principal obtenido con la *Solución estándar*.

Determinación del residuo de ignición <270>

No más de 0,75 %.

Sulfatos

Disolver 250 mg de Sulfato de Polimixina B en 100 ml de agua y ajustar la solución a pH 11 con amoníaco concentrado. Agregar 10 ml de cloruro de bario 0,1 M (SV) y aproximadamente 0,5 mg de púrpura de ftaleína. Titular con edetato disódico 0,1 M (SV), agregando 50 ml de alcohol cuando la solución comience a cambiar de color y continuar la titulación hasta la desaparición del color azul-violeta. Cada ml de cloruro de bario 0,1 M equivale a 9,606 mg de sulfato. No debe contener menos de 15,5 y no más de 17,5 % de sulfato, calculado con respecto a la sustancia seca.

Pérdida por secado <680>

Secar a 60 °C durante 3 horas a una presión que no exceda los 5 mm Hg: no debe perder más de 6,0 % de su peso.

Ensayos de esterilidad <370>

Cuando el Sulfato de Polimixina B esté destinado a la preparación de formas farmacéuticas de administración parenteral, debe cumplir con los requisitos.

Ensayo de pirogénos <340>

Cuando el Sulfato de Polimixina B esté destinado a la preparación de formas farmacéuticas de administración parenteral, debe cumplir con los requisitos cuando se inyecta 1 ml de una solución de Sulfato de Polimixina B de aproximadamente 1,5 mg por ml en *Agua para inyectables* por kg del peso corporal del conejo.

VALORACIÓN

Proceder con Sulfato de Polimixina B según se indica para *Sulfato de Polimixina B* en 770. *Valoración microbiológica de antibióticos*.

ROTULADO

Cuando Sulfato de Polimixina B esté destinado a la preparación de formas farmacéuticas de administración parenteral, indicar en el rótulo que es estéril y apirógena.

POLISORBATO 80

9005-65-6

Sinonimia - Sorbitan 80.

Definición - Polisorbato 80 es un éster oleato de sorbitol y sus anhídridos están copolimerizados con aproximadamente 20 moles de óxido de etileno para cada mol de sorbitol o anhídridos de sorbitol. Polisorbato 80 debe cumplir con las siguientes especificaciones.

Caracteres generales - Líquido aceitoso de color amarillo a ámbar. En agua produce una solución inodora y prácticamente incolora. Muy soluble en agua; soluble en acetato de etilo y alcohol; insoluble en aceite mineral.

CONSERVACIÓN

En envases de cierre perfecto.

ENSAYOS

Identificación

A - A 5 ml de una solución de Polisorbato 80 (1 en 20), agregar 5 ml de hidróxido de sodio (SR), calentar a ebullición durante unos minutos, enfriar y acidificar con ácido clorhídrico 3 N: la solución debe ser fuertemente opalescente.

B - A 2 ml de una solución de Polisorbato 80 (1 en 20) agregar gota a gota 0,5 ml de bromo (SR): se debe producir decoloración del bromo.

C - Una mezcla de Polisorbato 80 y agua (60:40) debe producir una masa gelatinosa, tanto a temperatura ambiente como a temperaturas inferiores.

Determinación de la densidad relativa <160>

Debe estar comprendida entre 1,06 y 1,09.

Determinación de la viscosidad <190>

Debe estar comprendida entre 300 y 500 centistokes, determinada a 25 °C.

Determinación del índice de acidez <480>

Pesar 10 g de Polisorbato 80, transferir a un erlenmeyer de 250 ml de boca ancha y agregar 50 ml de alcohol neutralizado. Calentar en un baño de vapor casi hasta ebullición agitando ocasionalmente. Colocar un vaso de precipitados invertido sobre la boca del erlenmeyer, enfriar bajo corriente de agua, agregar 5 gotas de fenolftaleína (SR) y titular con hidróxido de sodio 0,1 N (SV): no se debe consumir más de 4 ml de hidróxido de sodio 0,1 N, correspondientes a un índice de acidez de 2,2.

Determinación del índice de hidroxilo <480>

Debe estar comprendido entre 65 y 80.

Determinación del índice de saponificación <480>

Debe estar comprendido entre 45 y 55.

Determinación del residuo de ignición <270>

No más de 0,25 %.

Límite de metales pesados <590>

Método II. No más de 10 ppm.

Determinación de agua <120>

Titulación volumétrica directa. No más de 3,0 %.

Impurezas orgánicas volátiles <520>

Método II.

POTASIO, CARBONATO DE

K_2CO_3

PM: 138,2

584-08-7

Definición - Carbonato de Potasio debe contener no menos de 99,5 por ciento y no más de 100,5 por ciento de K_2CO_3 , calculado sobre la sustancia seca y debe cumplir con las siguientes especificaciones.

Caracteres generales - Polvo granular blanco. Higroscópico. Fácilmente soluble en agua.

CONSERVACIÓN

En envases bien cerrados.

ENSAYOS

Identificación

A - Una solución de Carbonato de Potasio 1 en 10 debe ser fuertemente alcalina frente a la fenolftaleína (SR).

B - Debe responder a los ensayos para *Potasio* <410>.

C - Debe responder a los ensayos para *Carbonato* <410>.

Pérdida por secado <680>

Secar a 180 °C durante 4 horas: no debe perder más de 0,5 % de su peso.

Sustancias insolubles

Disolver 1 g de Carbonato de Potasio en 20 ml de agua: la solución obtenida debe ser transparente e incolora.

Límite de metales pesados <590>

Disolver 4,0 g de Carbonato de Potasio en 10 ml de agua, agregar 15 ml de ácido clorhídrico 3 N y calentar a ebullición. Agregar 1 gota de fenolftaleína (SR) y neutralizar con hidróxido de sodio 1 N hasta que la solución sea débilmente rosada. Enfriar y diluir a 25 ml con agua. El límite es 0,0005 %.

Impurezas orgánicas volátiles <520>

Método I.

VALORACIÓN

Pesar exactamente alrededor de 2,5 g de Carbonato de Potasio, secar a 180 °C durante 4 horas y transferir a un erlenmeyer con la ayuda de 50 ml de agua, agregar 4 gotas de rojo de metilo (SR) y titular con ácido clorhídrico 1 N (SV) lentamente y con agitación constante hasta que la solución sea ligeramente rosada. Calentar a ebullición, dejar enfriar y continuar la titulación. Calentar a ebullición nuevamente y volver a titular, si fuera necesario, hasta que la coloración rosa pálido no cambie con la ebullición. Cada ml de ácido clorhídrico 1 N equivale a 69,11 mg de K_2CO_3 .

POTASIO, CLORURO DE

KCl

PM: 74,6

7447-40-7

Definición - Cloruro de Potasio debe contener no menos de 99,0 por ciento y no más de 100,5 por ciento de KCl, calculado sobre la sustancia seca y debe cumplir con las siguientes especificaciones.

Caracteres generales - Polvo cristalino blanco o cristales incoloros. Estable al aire. Sus soluciones son neutras al tornasol. Muy soluble en agua a ebullición; fácilmente soluble en agua; insoluble en alcohol.

CONSERVACIÓN

En envases bien cerrados.

ENSAYOS

Identificación

A - Una solución de Cloruro de Potasio debe responder al ensayo para *Cloruro* <410>.

B - Transferir 10,0 g de Cloruro de Potasio a un matraz aforado de 100 ml, disolver en agua libre de dióxido de carbono y completar a volumen con el mismo solvente: esta solución debe responder al ensayo para *Potasio* <410>.

Acidez o alcalinidad

Disolver 5,0 g de Cloruro de Potasio en 50 ml de agua libre de dióxido de carbono, agregar 0,1 ml de azul de bromotimol (SR1): no se debe consumir más de 0,5 ml de ácido clorhídrico 0,01 N o hidróxido de sodio 0,01 N para virar el color de la solución.

Bario

Transferir 10,0 g de Cloruro de Potasio a un matraz aforado de 100 ml, disolver en agua libre de dióxido de carbono y completar a volumen con el mismo solvente. A 5 ml de esta solución agregar 1 ml de ácido sulfúrico 2 N y 5 ml de agua (*Solución muestra*) y a otra porción igual agregar 6 ml de agua (*Solución blanco*). Luego de 15 minutos, las soluciones deben ser igualmente claras.

Límite de bromuro

Solución de cloramina T - Preparar una solución de aproximadamente 0,1 mg de cloramina T por ml.

Solución estándar - Preparar una solución de 3 mg de bromuro de potasio por litro. Transferir 5 ml de esta solución a un matraz aforado de 10 ml, agregar 2,0 ml de rojo de fenol (SR1) y 1,0 ml de *Solución de cloramina T* y mezclar. Luego de 2 minutos agregar 0,15 ml de tiosulfato de sodio 0,1 M, completar a volumen y mezclar.

Solución muestra - Transferir 1,0 g de Cloruro de Potasio a un matraz aforado de 10 ml, diluir en agua libre de dióxido de carbono y completar a volumen con el mismo solvente. Transferir 1,0 ml de esta solución a un matraz aforado de 50 ml y completar a volumen con agua. Transferir 5 ml de esta solución a un matraz aforado de 10 ml agregar 2,0 ml de rojo de fenol (SR1) y 1,0 ml de *Solución de cloramina T* y mezclar inmediatamente. Luego de 2 minutos agregar 0,15 ml de tiosulfato de sodio 0,1 N, completar a volumen con agua y mezclar.

Procedimiento - Determinar la absorbancia de la *Solución estándar* y la *Solución muestra* con un espectrofotómetro a 590 nm empleando agua como blanco: la absorbancia de la *Solución muestra* no debe ser mayor que la de la *Solución estándar*.

Ioduro

Humedecer 5,0 g de Cloruro de Potasio mediante el agregado, gota a gota, de 0,15 ml de una solución recientemente preparada de nitrito de sodio al 10 %, 2 ml de ácido sulfúrico 1 N, 25 ml de almidón libre de ioduro y 25 ml de agua. Dejar reposar durante 5 minutos y examinar a la luz natural: no debe observarse coloración azul.

Determinación de aluminio <140>

Cuando en el rótulo se indique que Cloruro de Potasio esté destinado a la preparación de soluciones para diálisis peritoneal, hemodiálisis o hemofiltración, proceder directamente empleando 2,0 g de Cloruro de Potasio para preparar la *Solución muestra*: el límite es de 1 µg por g.

Límite de magnesio y metales alcalinos térreos

Solución reguladora - Transferir 5,4 g de cloruro de amonio a un matraz aforado de 100 ml, disolver con 20 ml de agua, agregar 35 ml de hidróxido de amonio 10 M y completar a volumen con agua. El pH de la solución debe ser 10,0.

Procedimiento - A 200 ml de agua agregar 0,1 g de clorhidrato de hidroxilamina, 10 ml de *Solución reguladora*, 1 ml de sulfato de cinc 0,1 M y aproximadamente 0,2 g de negro de eriocromo T, calentar aproximadamente a 40 °C y titular con edetato disódico 0,01 M (SV) hasta que el color violeta vire al azul oscuro. Agregar 10,0 g de Cloruro de Potasio, previamente disuelto en 100 ml de agua y si el color de la solución vira a violeta, titular con edetato disódico 0,01 M (SV) hasta punto final color azul oscuro: no se deben consumir más de 5,0 ml de edetato disódico (0,02 %, calculado como calcio).

Límite de hierro

Solución muestra - Transferir 10,0 g de Cloruro de Potasio a un matraz aforado de 100 ml, disolver

en agua libre de dióxido de carbono y completar a volumen con el mismo solvente. Transferir 5 ml de esta solución a un matraz aforado de 10 ml y completar a volumen con agua.

Procedimiento - A 10 ml de *Solución muestra* agregar 2 ml de una solución de 0,2 g de ácido cítrico por ml y 0,1 ml de ácido tioglicólico. Mezclar, alcalinizar con amoníaco y diluir a 20 ml con agua. Proceder del mismo modo con 10 ml de *Solución estándar de hierro* (ver 580. *Límite de hierro*) 1 en 10 para obtener una solución control. Luego de 5 minutos, si la *Solución muestra* presenta color rosa, este no debe ser más intenso que el del control (20 µg por g).

Límite de sulfato

Solución muestra - Transferir 10,0 g de Cloruro de Potasio a un matraz aforado de 100 ml, disolver en agua libre de dióxido de carbono y completar a volumen con el mismo solvente. Diluir 5 ml de esta solución a 15 ml con agua.

Procedimiento - A 4,5 ml de Solución de sulfato (10 ppm) (SL1) agregar 3 ml de solución de cloruro de bario al 25 %, agitar y dejar reposar durante 1 minuto. A 2,5 ml de esta solución agregar 15 ml de *Solución muestra* y 0,5 ml de ácido acético 5 N y mezclar. Proceder de igual modo con 15 ml de Solución de sulfato (10 ppm) (SL) en lugar de *Solución muestra* para obtener una solución control. Luego de 5 minutos, si la solución muestra presenta opalescencia, esta no debe ser más intensa que la del control (300 ppm).

Límite de sodio

[NOTA: cuando en el rótulo se indique que Cloruro de Potasio esté destinado a la preparación de soluciones para diálisis de uso peritoneal, hemodiálisis o hemofiltración, debe cumplir con este requisito.]

Solución estándar - Disolver 0,5484 g de cloruro de sodio en agua, previamente secado entre 100 y 105 °C, durante 3 horas, diluir con el mismo solvente para obtener 1 litro y mezclar. Esta solución contiene aproximadamente 200 µg de sodio por ml. Diluir cuantitativamente para obtener no menos de tres soluciones de concentraciones que se encuentren en el orden de la concentración de la muestra.

Solución muestra - Transferir 1,0 g de Cloruro de Potasio a un matraz aforado de 100 ml, disolver en agua, completar a volumen con el mismo solvente y mezclar.

Procedimiento - Medir la intensidad de emisión de la *Solución estándar* y la *Solución muestra* al menos tres veces, en un espectrofotómetro de absorción atómica con corriente de aire de acetileno a 589 nm (ver 440. *Espectrofotometría de absorción*

y *emisión atómica*). Realizar una curva de calibración con las respuestas obtenidas a partir de la *Solución estándar*, trazar la recta que mejor se ajuste y determinar la concentración de sodio de la *Solución muestra*: no debe contener más de 0,1 %.

Límite de metales pesados <590>

Método IV. Emplear 12 ml de una solución de Cloruro de Potasio de aproximadamente 100 mg por ml en agua libre de dióxido de carbono como *Solución muestra* y preparar la *Solución estándar* empleando *Solución estándar de plomo* (1 ppm). El límite es 10 ppm.

Pérdida por secado <680>

Secar entre 100 y 105 °C durante 3 horas: no debe perder más de 1,0 % de su peso.

Ensayo de endotoxinas bacterianas <330>

Cuando en el rótulo se indique que Cloruro de Potasio esté destinado a la preparación de formas farmacéuticas inyectables, debe contener no más de 8,8 Unidades de Endotoxinas por miliequivalente.

VALORACIÓN

Transferir 1,300 g de Cloruro de Potasio a un matraz aforado de 100 ml, disolver en agua y completar a volumen con el mismo solvente. A 10 ml de esta solución agregar 50 ml de agua, 5 ml de ácido nítrico al 12,5 %, 25 ml de nitrato de plata 0,1 N (SV), 2 ml de ftalato de dibutilo y agitar. Titular con tiocianato de amonio 0,1 N (SV) empleando 2 ml de sulfato férrico amónico al 10 % como indicador y agitando vigorosamente cerca del punto final. Realizar una determinación con un blanco y hacer las correcciones necesarias (ver 780. *Volumetría*). Cada ml de nitrato de plata 0,1 N equivale a 7,46 mg de KCl.

ROTULADO

Indicar en el rótulo cuando Cloruro de Potasio esté destinado a la preparación de formas farmacéuticas inyectables, soluciones para diálisis, hemodiálisis o hemofiltración.

POTASIO, FOSFATO DIBÁSICO DE

K_2HPO_4 PM: 174,2 7758-11-4

Definición - Fosfato Dibásico de Potasio debe contener no menos de 98,0 por ciento y no más de 100,5 por ciento de K_2HPO_4 , calculado sobre la sustancia seca y debe cumplir con las siguientes especificaciones.

Caracteres generales - Polvo granular incoloro o blanco, algo higroscópico. Fácilmente soluble en agua; muy poco soluble en alcohol.

CONSERVACIÓN

En envases bien cerrados.

ENSAYOS

Identificación

Una solución de Fosfato Dibásico de Potasio 1 en 20 debe responder a los ensayos para *Potasio* <410> y *Fosfato* <410>.

Determinación del pH <250>

Entre 8,5 y 9,6, determinado sobre una solución 1 en 20.

Pérdida por secado <680>

Secar a 105 °C hasta peso constante: no debe perder más de 1,0 % de su peso.

Sustancias insolubles

Disolver 10 g de Fosfato Dibásico de Potasio en 100 ml de agua caliente, filtrar a través de un crisol filtrante previamente pesado, lavar el residuo insoluble con agua caliente y secar a 105 °C durante 2 horas: el peso del residuo obtenido no debe ser mayor de 20 mg (0,2 %).

Carbonato

A 1 g de Fosfato Dibásico de Potasio, agregar 3 ml de agua y 2 ml de ácido clorhídrico 3 N: se deben producir solo unas pocas burbujas.

Límite de cloruro y sulfato <560>

Cloruro - Una porción de 1,0 g de Fosfato Dibásico de Potasio no debe presentar más cloruro que el correspondiente a 0,40 ml de ácido clorhídrico 0,020 N (0,03 %).

Sulfato - Una porción de 0,20 g de Fosfato Dibásico de Potasio no debe presentar más sulfato que el correspondiente a 0,20 ml de ácido sulfúrico 0,020 N (0,1 %).

Límite de Arsénico <540>

Método I. No más de 3 ppm.

Límite de hierro <580>

Disolver 0,33 g de Fosfato Dibásico de Potasio en 10 ml de agua, agregar 6 ml de solución de clorhidrato de hidroxilamina 1 en 10 y 4 ml de solución de ortofenantrolina, preparada mediante la disolución de 1 g de ortofenantrolina en 1 litro de agua que contenga 1 ml de ácido clorhídrico 3 N, y diluir con agua a 25 ml: todo color rojo producido dentro de 1 hora no debe ser más oscuro que el de un control preparado con 1 ml de *Solución estándar de hierro* (ver 580. *Límite de hierro*): no más de 0,003 %.

Sodio

Una solución de Fosfato Dibásico de Potasio 1 en 10 ensayada en un alambre de platino no debe impartir un color amarillo intenso a una llama no luminosa (ver *Sodio* en 410. *Ensayos generales de identificación*).

Límite de metales pesados <590>

Solución muestra - Disolver una porción equivalente a 4,2 g de K_2HPO_4 en cantidad suficiente de agua para obtener 50 ml. Transferir 12 ml de esta solución a un tubo de Nessler de 50 ml.

Solución estándar - Transferir 1,0 ml de la *Solución estándar de plomo (10 ppm)* y 11 ml de agua a un tubo de Nessler.

Solución control - Transferir 11 ml de la *Solución muestra* a un tubo de Nessler que contenga 1,0 ml de *Solución estándar de plomo (10 ppm)*.

Procedimiento - Proceder según se indica para *Método I*, omitiendo la dilución a 50 ml: el límite es 0,001 %.

Límite de fluoruro

Proceder según se indica en *Límite de fluoruro* en *Fosfato Dibásico de Calcio*. No más de 0,001 %.

Límite de sal tribásica

Disolver 3 g de Fosfato Dibásico de Potasio en 30 ml de agua, enfriar a 20 °C y agregar 3 gotas de azul de timol (SR): se debe producir color azul, el cual se debe tornar amarillo (con un tinte verdoso) al agregar no más de 0,4 ml de ácido clorhídrico 1 N.

VALORACIÓN

Transferir 40,0 ml de ácido clorhídrico 1 N a un vaso de precipitados de 250 ml, agregar 50 ml de agua y titular potenciométricamente con hidróxido de sodio 1 N (SV). Registrar el volumen del hidróxido de sodio consumido como blanco. Pesarse exactamente alrededor de 6,5 g de Fosfato Dibásico de Potasio, transferir a un vaso de precipitados de 250 ml, agregar 50 ml de agua y 50,0 ml de ácido clorhídrico 1 N (SV) y agitar hasta disolución. Títu-

lar el exceso de ácido potenciométricamente con hidróxido de sodio 1 N (SV) hasta el punto de inflexión aproximadamente a pH 4 y registrar la lectura de la bureta. Sustraer a esta lectura la lectura del blanco y designar el volumen de hidróxido de sodio 1 N resultante de esta resta como A . Continuar la titulación con hidróxido de sodio 1 N hasta el punto de inflexión aproximadamente a pH 8,8, registrar la lectura de la bureta y calcular el volumen (B) de hidróxido de sodio 1 N requerido en la titulación entre los dos puntos de inflexión (pH 4 a pH 8,8). Cuando A es igual o menor que B , cada ml de ácido clorhídrico 1 N equivale a 174,2 mg de K_2HPO_4 . Cuando A es mayor que B , cada ml del volumen $2B - A$ de hidróxido de sodio 1 N equivale a 174,2 mg de K_2HPO_4 .

POTASIO, HIDRÓXIDO DE

KOH

PM: 56,1

1310-58-3

Definición - Hidróxido de Potasio debe contener no menos de 85,0 por ciento de álcali total, calculado como KOH, y no más de 3,5 por ciento de K_2CO_3 y debe cumplir con las siguientes especificaciones.

Caracteres generales - Masas fusionadas blancas o casi blancas, presentadas en forma de varillas, lentes, cilindros o fragmentos irregulares. Duro y quebradizo. Presenta fractura cristalina. Delicuescente. Absorbe rápidamente dióxido de carbono y humedad en exposición al aire. Muy soluble en alcohol a ebullición, fácilmente soluble en agua, alcohol y glicerina.

CONSERVACIÓN

En envases de cierre perfecto.

ENSAYOS

Precaución - Manipular con sumo cuidado, ya que es altamente cáustico.

Identificación

Una solución de Hidróxido de Potasio (1 en 25) debe responder a los ensayos para *Potasio* <410>.

Sustancias insolubles

Disolver 1 g de Hidróxido de Potasio en 20 ml de agua: la solución debe ser transparente e incolora.

Límite de metales pesados <590>

Disolver 0,67 g de Hidróxido de Potasio en una mezcla de 5 ml de agua y 7 ml de ácido clorhídrico 3 N. Calentar a ebullición, enfriar y diluir con agua a 25 ml. El límite es 30 ppm (0,003 %).

VALORACIÓN

Pesar exactamente alrededor de 1,5 g de Hidróxido de Potasio, disolver en 40 ml de agua libre de dióxido de carbono y enfriar a temperatura ambiente. Agregar fenolftaleína (SR) y titular con ácido sulfúrico 1 N (SV). Registrar el volumen de ácido consumido hasta la desaparición del color rosado del indicador, agregar naranja de metilo (SR) y continuar la titulación hasta color rosado persistente. Realizar una determinación con un blanco y hacer las correcciones necesarias (ver 780. *Volumetría*). Cada ml de ácido sulfúrico 1 N equivale a 56,11 mg de álcali total, calculado como KOH y cada ml de ácido consumido en la titulación con naranja de metilo equivale a 138,2 mg de K_2CO_3 .

POTASIO, IODURO DE

KI PM: 166,0 7681-11-0

Definición - Ioduro de Potasio debe contener no menos de 99,0 por ciento y no más de 101,5 por ciento de KI, calculado sobre la sustancia seca y debe cumplir con las siguientes especificaciones.

Caracteres generales - Cristales hexahédricos, transparentes e incoloros o algo opacos y blancos o polvo granular blanco. Higroscópico. Sus soluciones son neutras o alcalinas frente al tornasol. Muy soluble en agua; fácilmente soluble en glicerina; soluble en alcohol.

CONSERVACIÓN

En envases inactivos bien cerrados.

ENSAYOS

Identificación

Una solución de Ioduro de Potasio debe responder a los ensayos para *Potasio* <410> y *Ioduro* <410>.

Alcalinidad

Disolver 1,0 g de Ioduro de Potasio en 10 ml de agua, agregar 0,1 ml de ácido sulfúrico 0,1 N y 1 gota de fenoltaleína (SR): no se debe producir color rosado.

Pérdida por secado <680>

Secar a 105 °C durante 4 horas: no debe perder más de 1,0 % de su peso.

Iodato

Disolver 10 g de Ioduro de Potasio en cantidad suficiente de agua libre de dióxido de carbono para obtener 100 ml. Transferir 10 ml de esta solución a un tubo de Nessler y agregar 0,25 ml de una solución de almidón preparada del mismo modo que el almidón (SR) pero omitiendo el agregado de ioduro mercuríco rojo [NOTA: preparar la solución de almidón en el momento de su uso] y 0,2 ml de ácido sulfúrico diluido. Dejar reposar al resguardo de la luz durante 2 minutos: no se debe desarrollar color azul.

Nitrato, nitrito y amoníaco

A una solución de 1 g de Ioduro de Potasio diluida en 5 ml de agua contenida en un tubo de ensayo con una capacidad aproximada de 40 ml, agregar 5 ml de hidróxido de sodio 1 N y aproximadamente 200 mg de alambre de aluminio. Insertar una torunda de algodón purificado en la parte superior del tubo de ensayo y colocar una pieza de papel de tornasol rojo humedecido sobre la boca del tubo. Calentar el tubo de ensayo en un

baño de vapor durante 15 minutos: el papel de tornasol no debe adquirir color azul.

Tiosulfato

Disolver 10 g de Ioduro de Potasio en cantidad suficiente de agua libre de dióxido de carbono para obtener 100 ml. Agregar 0,1 ml de almidón (SR) y 0,1 ml de una solución de iodo 0,005 M: se debe desarrollar color azul.

Límite de metales pesados <590>

Disolver 2,0 g de Ioduro de Potasio en 25 ml de agua: el límite es 0,001 %.

Impurezas orgánicas volátiles <520>

Método I.

VALORACIÓN

Pesar exactamente alrededor de 500 mg de Ioduro de Potasio y disolver en aproximadamente 10 ml de agua. Agregar 35 ml de ácido clorhídrico y titular con iodato de potasio 0,05 M (SV) hasta que la solución de color marrón oscuro que se produce se torne marrón claro. Agregar 2 ó 3 gotas de amaranto (SR) y continuar lentamente con la titulación hasta que el color rojo vire a amarillo. Realizar una determinación con un blanco y hacer las correcciones necesarias (ver 780. *Volumetría*). Cada ml de iodato de potasio 0,05 M equivale a 16,60 mg de ioduro de potasio.

POTASIO, PERMANGANATO DE

KMnO₄ PM: 158,03 7722-64-7

Definición - Permanganato de Potasio debe contener no menos de 99,0 por ciento y no más de 100,5 por ciento de KMnO₄, calculado sobre la sustancia seca y debe cumplir con las siguientes especificaciones.

Caracteres generales - Cristales púrpura oscuro, casi opacos por transmisión de la luz y que por reflexión de la luz da un brillo azul metálico. Estable al aire. Fácilmente soluble en agua a ebullición; soluble en agua.

CONSERVACIÓN

En envases bien cerrados.

Precaución - Manipular el Permanganato de Potasio con sumo cuidado, ya que se pueden producir explosiones peligrosas si entra en contacto con sustancias orgánicas o fácilmente oxidables, ya sea en solución o en estado sólido.

ENSAYOS

Identificación

Una solución concentrada de Permanganato de Potasio debe ser color violeta rojizo intenso y color rosado cuando es una solución diluida; además debe responder a los ensayos para *Permanganato* <410>.

Pérdida por secado <680>

Secar sobre gel de sílice durante 18 horas: no debe perder más de 0,5 % de su peso.

Sustancias insolubles

Disolver 2,0 g de Permanganato de Potasio en 150 ml de agua, previamente calentada en un baño de vapor y filtrar de inmediato a través de un crisol filtrante, previamente pesado, de porosidad media. Lavar el filtro con tres porciones de 50 ml de agua caliente. Secar el crisol y el residuo a 105 °C durante 3 horas: no se debe obtener más de 4 mg de residuo (0,2 %).

VALORACIÓN

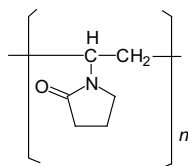
Pesar exactamente alrededor de 1.000 mg de Permanganato de Potasio y transferir a un erlenmeyer de 500 ml. Por cada mg de Permanganato de Potasio en ensayo, agregar 2,13 mg de oxalato de sodio exactamente pesado y previamente secado a 110 °C hasta peso constante. Agregar 150 ml de agua y 20 ml de ácido sulfúrico 7 N, calentar aproximadamente a 80 °C y titular el ácido oxálico en exceso con Permanganato de Potasio 0,03 N (SV). Calcular la cantidad en mg de

KMnO₄ en la porción de Permanganato de Potasio en ensayo por la fórmula siguiente:

$$0,4718P_E - 0,9482V$$

en la cual 0,4718 es el equivalente en mg de KMnO₄ por cada mg de oxalato de sodio, P_E es el peso en mg de oxalato de sodio empleado, 0,9482 es la cantidad en mg de KMnO₄ en cada ml de Permanganato de Potasio 0,03 N y V es el volumen en ml de permanganato de Potasio 0,03 N consumido.

POVIDONA



(C₆H₉NO)_n

9003-39-8

Definición - Povidona es un polímero sintético lineal que se obtiene por polimerización de 1-vinil-2-pirrolidina y su grado de polimerización puede producir polímeros de diversos pesos moleculares. Las diferentes clases de Povidona se caracterizan por su viscosidad en soluciones acuosas, con respecto a la del agua, expresada como valor *K*. El valor *K* de Povidona, cuyo valor declarado es 15 o menor, debe ser no menos de 85,0 por ciento y no más de 115,0 por ciento del valor declarado. El valor *K* de Povidona, cuyo valor declarado o el promedio del intervalo declarado es más de 15, debe ser no menos de 90,0 por ciento ni más de 108,0 por ciento del valor declarado o del promedio del intervalo declarado. Povidona debe cumplir con las siguientes especificaciones.

Caracteres generales - Polvo blanco a blanco amarillento. Higroscópico. Fácilmente soluble en agua, alcohol y metanol; poco soluble en acetona; prácticamente insoluble en éter.

CONSERVACIÓN

En envases herméticos.

Identificación

A - A 10 ml de una solución de Povidona (1 en 50), agregar 20 ml de ácido clorhídrico 1 N y 5 ml de dicromato de potasio (SR): se debe formar un precipitado amarillo anaranjado.

B - Disolver 75 mg de nitrato de cobalto y 300 mg de tiocianato de amonio en 2 ml de agua. A esta solución, agregar 5 ml de una solución de Povidona (1 en 50) y acidificar la solución obtenida mediante el agregado de ácido clorhídrico 3 N: se debe formar un precipitado azul pálido.

C - A 5 ml de una solución de Povidona (1 en 200) agregar unas gotas de iodo (SR): se debe producir un color rojo intenso.

Determinación del pH <250>

Debe estar comprendido entre 3,0 y 7,0; determinado en una solución de Povidona 1 en 20.

Determinación de agua <120>

Titulación volumétrica directa. No más de 5,0 %.

Determinación del residuo de ignición <270>

No más del 0,1 %.

Límite de plomo <600>

Disolver 1,0 g de Povidona en 25 ml de agua: el límite es 10 ppm.

Límite de aldehídos

Solución reguladora de fosfato - Transferir 8,3 g de pirofosfato de potasio a un matraz aforado de 500 ml y disolver en 400 ml de agua. Ajustar el pH, si fuera necesario, con ácido clorhídrico 1 N hasta 9,0; completar a volumen con agua y mezclar.

Solución de aldehído deshidrogenasa - Transferir a un recipiente apropiado de vidrio, una cantidad de aldehído deshidrogenasa liofilizada equivalente a 70 unidades, disolver en 10 ml de agua y mezclar. [NOTA: esta solución es estable durante 8 horas a una temperatura de 4 °C].

Solución de NAD - Transferir 40 mg de nicotinamida adenina dinucleótido a un recipiente apropiado de vidrio, disolver en 10 ml de *Solución reguladora de fosfato* y mezclar. [NOTA: esta solución es estable durante 4 semanas a una temperatura de 4 °C].

Solución estándar - Agregar alrededor de 2 ml de agua a un pesafiltro de vidrio y pesar con exactitud. Agregar alrededor de 100 mg (aproximadamente 0,13 ml) de acetaldehído recientemente destilado y pesar con exactitud. Transferir esta solución a un matraz aforado de 100 ml, enjuagar el pesafiltro con varias porciones de agua, reuniéndolas en el matraz aforado, completar a volumen con agua y mezclar. Almacenar a 4 °C durante unas 20 horas. Tomar una alícuota de 1 ml de esta solución, transferirla a un matraz aforado de 100 ml, completar a volumen con agua y mezclar.

Solución muestra - Pesar exactamente alrededor de 2 g de Povidona, transferir a un matraz aforado de 100 ml, disolver con 50 ml de *Solución reguladora de fosfato*, completar a volumen con *Solución reguladora de fosfato* y mezclar. Tapar el matraz, calentar a 60 °C durante 1 hora y enfriar a temperatura ambiente.

Procedimiento - Transferir 0,5 ml de *Solución estándar*, *Solución muestra* y agua a sendas celdas de 1 cm. Agregar 2,5 ml de *Solución reguladora de fosfato* y 0,2 ml de *Solución de NAD* a cada una de las celdas. Tapar las celdas, mezclar por inversión y dejar reposar de 2 a 3 minutos a una temperatura de 22 ± 2 °C. Determinar las absorbancias de las soluciones a 340 nm, empleando agua como referencia. Agregar 0,05 ml de *Solución de aldehído deshidrogenasa* a cada celda. Tapar las celdas, mezclar por inversión y dejar reposar durante 5 minutos a una temperatura de 22 ± 2 °C. Determinar las absorbancias de las soluciones 340 nm, empleando agua como referencia. Calcular la cantidad en porcentaje de aldehídos, expresado como acetaldehído, en la por-

ción de Povidona en ensayo, por la fórmula siguiente:

$$\frac{100000C}{P} \left[\frac{(A_{M2} - A_{M1}) - (A_{B2} - A_{B1})}{(A_{E2} - A_{E1}) - (A_{B2} - A_{B1})} \right]$$

en la cual C es la concentración, en mg por ml, de acetaldehído en la *Solución estándar*; P es el peso, en g, de Povidona tomada; A_{M1} , A_{E1} y A_{B1} son las absorbancias medidas de la *Solución muestra*, de la *Solución estándar* y del blanco, respectivamente, antes de agregar la *Solución de aldehído deshidrogenasa*; A_{M2} , A_{E2} y A_{B2} son las absorbancias medidas de la *Solución muestra*, de la *Solución estándar* y del blanco, respectivamente, después de agregar la *Solución de aldehído deshidrogenasa*. Debe contener no más de 500 ppm.

Límite de hidracina

Fase estacionaria - Emplear una placa para cromatografía en capa delgada (ver 100. *Cromatografía*), recubierta con gel de sílice dimetilsilanizada.

Fase móvil - Metanol y agua (2:1).

Solución muestra - Transferir 2,5 g de Povidona a un tubo de centrifuga de 50 ml, agregar 25 ml de agua y mezclar hasta disolver. Agregar 500 μ l de una solución de salicilaldehído al 0,5 % en metanol, agitar y calentar en un baño de agua a 60 °C durante 15 minutos. Dejar enfriar, agregar 2,0 ml de tolueno, tapar, agitar vigorosamente durante 2 minutos y centrifugar. Emplear la fase transparente superior de tolueno como solución muestra.

Solución estándar - Preparar una solución de salicilaldazina en tolueno que contenga 9,38 μ g por ml.

Procedimiento - Aplicar 10 μ l de la *Solución muestra* y 10 μ l de la *Solución estándar* sobre la placa cromatográfica. Dejar secar las aplicaciones y desarrollar los cromatogramas hasta que el frente del solvente haya recorrido aproximadamente tres cuartas partes de la longitud de la placa. Retirar la placa de la cámara, marcar el frente del solvente y dejar secar. Examinar la placa con luz ultravioleta a 365 nm: la salicilaldazina aparece como una mancha fluorescente con un valor de R_f de aproximadamente 0,3. La fluorescencia de la mancha de salicilaldazina obtenida con la *Solución muestra* no debe ser más intensa que la obtenida a partir de la *Solución estándar* (1 ppm de hidracina).

Vinilpirrolidinona

Sistema cromatográfico - Emplear un equipo para cromatografía de líquidos con un detector ultravioleta ajustado a 235 nm, un guardacolumna de 3 cm \times 4,6 mm con fase estacionaria constituida por octilsilano químicamente unido a partículas de sílice totalmente porosas y una columna de 25 cm \times 4,6 mm con fase estacionaria constituida por octilsilano quí-

micamente unido a partículas de sílice totalmente porosas de 5 μ m. Mantener la temperatura de la columna a 40 °C y ajustar el caudal de modo que el tiempo de retención de la vinilpirrolidinona sea aproximadamente 10 minutos.

Fase móvil - Agua y metanol (80:20).

Solución de aptitud del sistema - Pesar exactamente alrededor de 10 mg de vinilpirrolidinona y 500 mg de acetato de vinilo, transferir a un matraz aforado de 100 ml, disolver con metanol y completar a volumen con el mismo solvente. Transferir 1 ml de esta solución a un matraz aforado de 100 ml, completar a volumen con *Fase móvil* y mezclar.

Solución estándar - Pesar exactamente alrededor de 10 mg de vinilpirrolidinona, transferir a un matraz aforado de 100 ml, disolver con metanol y completar a volumen con el mismo solvente. Transferir 1 ml de esta solución a un matraz aforado de 100 ml, completar a volumen con metanol y mezclar. Transferir 5 ml de esta solución a un matraz aforado de 100 ml, completar a volumen con *Fase móvil* y mezclar.

Solución muestra - Pesar exactamente alrededor de 250 mg de Povidona, transferir a un matraz aforado de 10 ml, disolver, completar a volumen con *Fase móvil* y mezclar.

Aptitud del sistema (ver 100. *Cromatografía*) - Cromatografiar la *Solución de aptitud del sistema* y registrar las respuestas de los picos según se indica en *Procedimiento*: la resolución R entre los picos de vinilpirrolidinona y acetato de vinilo no debe ser menor de 2,0. Cromatografiar la *Solución estándar* y registrar los cromatogramas según se indica en *Procedimiento*: la desviación estándar relativa para inyecciones repetidas no debe ser mayor de 2,0 %.

Procedimiento - Inyectar por separado en el cromatógrafo volúmenes iguales (aproximadamente 50 μ l) de *Solución estándar* y de *Solución muestra*, registrar los cromatogramas y medir las respuestas de los picos de vinilpirrolidinona. [NOTA: si fuera necesario, después de cada inyección de *Solución muestra*, lavar el material polimérico de Povidona del guardacolumna con *Fase móvil* en sentido contrario a través de la columna durante aproximadamente 30 minutos.] Calcular la cantidad en porcentaje de vinilpirrolidinona en la porción de Povidona en ensayo por la fórmula siguiente:

$$1.000(C/P)(r_M/r_E)$$

en la cual C es la concentración, en mg por ml, de vinilpirrolidinona en la *Solución estándar*; P es el peso, en mg, de Povidona tomado y r_M y r_E son las respuestas de los picos de vinilpirrolidinona obtenidos a partir de la *Solución muestra* y de la *Solución estándar*, respectivamente. Debe contener no más de 0,001 %.

Valor K

Pesar con exactitud una cantidad de Povidona equivalente a los pesos de povidona anhidra según la tabla siguiente:

Valor <i>K</i> nominal	g
≤ 18	5,00
18 ≤ 95	1,00
> 95	0,10

Transferir la cantidad correspondiente a un matraz aforado de 100 ml, disolver en 50 ml de agua, completar a volumen y mezclar. Dejar reposar durante 1 hora y determinar la viscosidad de esta solución empleando un viscosímetro de tubo capilar (ver 190. *Determinación de la viscosidad*) a $25 \pm 0,2$ °C. Calcular el valor *K* de Povidona, por la fórmula siguiente:

$$\frac{\sqrt{300c \log z + (c + 1,5c \log z)^2} + 1,5c \log z - c}{\sqrt[3]{15c + 0,003c^2}}$$

en la cual *c* es el peso de Povidona en g calculado sobre la sustancia anhidra, por cada 100 ml de solución, y *z* es la viscosidad de la solución con respecto a la del agua.

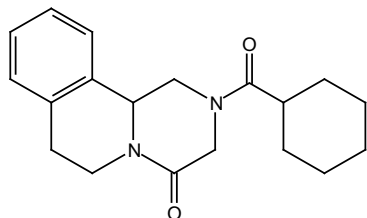
Determinación de nitrógeno <200>

Método II. Proceder según se indica en *Procedimiento* pero emplear exactamente alrededor de 0,1 g de Povidona y omitir el uso de peróxido de hidrógeno, usando 5 g de una mezcla pulverizada de sulfato de potasio, sulfato cúprico y dióxido de titanio (33:1:1), en lugar de sulfato de potasio y sulfato cúprico (10:1). Calentar hasta obtener una solución traslúcida de color verde claro y luego continuar el calentamiento durante 45 minutos. El contenido de nitrógeno, con respecto a la sustancia anhidra, no debe ser menor de 11,5 % y no debe ser mayor de 12,8 %.

ROTULADO

Indicar en el rótulo el valor *K* o intervalo de valores *K* de Povidona.

PRAZICUANTEL



$C_{19}H_{24}N_2O_2$ PM: 312, 4 55268-74-1

Definición - Prazicuantel es 2-(Ciclohexilcarbonyl)-1,2,3,6,7,11b-hexahidro-4H-pirazino[2,1-a]isoquinolin-4-ona. Debe contener no menos de 98,5 por ciento y no más de 101,0 por ciento de $C_{19}H_{24}N_2O_2$, calculado sobre la sustancia seca y debe cumplir con las siguientes especificaciones.

Caracteres generales - Polvo cristalino blanco o casi blanco. Fácilmente soluble en alcohol y cloroformo; muy poco soluble en agua.

Presenta polimorfismo.

Sustancias de referencia - Prazicuantel SR-FA. Impureza A de Prazicuantel SR-FA: 2-benzoyl-1,2,3,6,7,11b-hexahidro-4H-pirazino[2,1-a]isoquinolin-4-ona. Impureza B de Prazicuantel SR-FA: 2-(ciclohexilcarbonyl)-2,3,6,7-tetrahidro-4H-pirazino[2,1-a]isoquinolin-4-ona. Impureza C de Prazicuantel SR-FA: 2-(N-formilhexahidropuroil)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-1-ona.

CONSERVACIÓN

En envases inactivos bien cerrados.

ENSAYOS

Identificación

Absorción infrarroja <460>. *En fase sólida.*

Determinación del punto de fusión <260>

Entre 136 y 142 °C.

Determinación del residuo de ignición <270>

No más de 0,1 %.

Pérdida por secado <680>

Secar al vacío a una presión que no exceda los 5 mm Hg, a 50 °C sobre pentóxido de fósforo durante 2 horas: no debe perder más de 0,5 % de su peso.

Límite de fosfato

Solución de sulfato cúprico - Disolver 250 mg de sulfato cúprico y 4,5 g de acetato de amonio en ácido acético 2 N para obtener 100 ml de solución.

Solución de ácido 4-amino-3-hidroxi-1-naftalenosulfónico - [NOTA: emplear esta solución en el día de su preparación]. Triturar en un mortero 5 g de sulfito de sodio, 94,3 g de metabisulfito de sodio y 700 mg de ácido 4-amino-3-hidroxi-1-naftalenosulfónico. Disolver 1,5 g de esta mezcla en 10 ml de agua, calentando suavemente si fuera necesario.

Solución estándar - Disolver 143,3 mg de fosfato monobásico de potasio seco en agua para obtener 1 litro. Transferir 5,0 ml de esta solución a un matraz aforado de 100 ml, completar a volumen con agua y mezclar. Esta solución contiene el equivalente a 5 µg de fosfato en cada ml.

Solución muestra - A 500 mg de Prazicuantel agregar 30 ml de agua y calentar a ebullición. Dejar enfriar y filtrar, recolectando el filtrado en un matraz aforado de 50 ml. Lavar el filtro con agua, recolectando los lavados en el mismo matraz, completar a volumen con agua y mezclar.

Procedimiento - Tratar 10 ml de *Solución muestra* y 10 ml de *Solución estándar* del siguiente modo. Agregar 5 ml de *Solución de sulfato cúprico*, 2 ml de solución de molibdato de amonio (3 en 100), 1 ml de *Solución de ácido 4-amino-3-hidroxi-1-naftalenosulfónico* y 1 ml de solución de ácido perclórico (3 en 100), mezclar y dejar reposar durante 15 minutos: la *Solución muestra* no debe presentar coloración azul más oscura que la *Solución estándar* (0,05 %).

Límite de metales pesados <590>

Método II. No más de 0,002 %.

Sustancias relacionadas

Sistema cromatográfico, Fase móvil y Aptitud del sistema - Proceder según se indica en *Valoración*.

Solución estándar - Disolver cantidades exactamente pesadas de Impureza A, Impureza B e Impureza C de Prazicuantel SR-FA en *Fase móvil* para obtener una solución con concentraciones de 0,04 mg de cada una por ml.

Solución muestra - Pesar exactamente alrededor de 200 mg de Prazicuantel, transferir a un matraz aforado de 10 ml, disolver en *Fase móvil*, completar a volumen con *Fase móvil* y mezclar.

Procedimiento - Inyectar por separado en el cromatógrafo volúmenes iguales (aproximadamente 10 µl) de la *Solución estándar* y la *Solución muestra*, registrar los cromatogramas y medir las respuestas de todos los picos. Los tiempos de retención relativos deben ser aproximadamente 0,8 para impureza A, 1,0 para prazicuantel, 1,8 para impureza B y 2,1 para impureza C. Calcular los porcentajes de Impureza A, Impureza B e Impureza C de Prazicuantel en la porción de Prazicuantel en ensa-

yo, a partir de las respuestas de los picos de la sustancia relacionada correspondiente obtenidas con la *Solución muestra* y la *Solución estándar*. No debe contener más de 0,2 % de cada impureza individual.

VALORACIÓN

Sistema cromatográfico - Emplear un equipo para cromatografía de líquidos con un detector ultravioleta ajustado a 210 nm y una columna de 25 cm × 4 mm con fase estacionaria constituida por octadecilsilano químicamente unido a partículas porosas de sílice de 10 µm de diámetro. El caudal debe ser aproximadamente 1,5 ml por minuto.

Fase móvil - Acetonitrilo y agua (60:40). Filtrar y desgasificar. Hacer los ajustes necesarios (ver *Aptitud del sistema* en 100. *Cromatografía*).

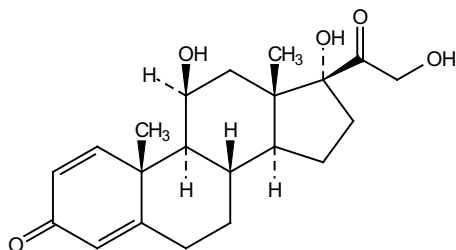
Preparación estándar - Disolver una cantidad exactamente pesada de Prazicuantel SR-FA en *Fase móvil* y diluir cuantitativamente y en etapas, si fuera necesario, con *Fase móvil* para obtener una solución de aproximadamente 0,18 mg por ml.

Preparación muestra - Pesar exactamente alrededor de 36 mg de Prazicuantel, transferir a un matraz aforado de 20 ml, disolver y completar a volumen con *Fase móvil* y mezclar. Transferir 5,0 ml de esta solución a un matraz aforado de 50 ml, completar a volumen con *Fase móvil* y mezclar.

Aptitud del sistema (ver 100. *Cromatografía*) - Cromatografiar la *Preparación estándar* y registrar las respuestas de los picos según se indica en *Procedimiento*: el factor de asimetría para el pico de prazicuantel no debe ser mayor de 1,5; la desviación estándar relativa para inyecciones repetidas no debe ser mayor de 1,0 %.

Procedimiento - Inyectar por separado en el cromatógrafo volúmenes iguales (aproximadamente 10 µl) de la *Preparación estándar* y la *Preparación muestra*, registrar los cromatogramas y medir las respuestas de los picos principales. Calcular la cantidad de C₁₉H₂₄N₂O₂ en la porción de Prazicuantel en ensayo.

PREDNISOLONA



$C_{21}H_{28}O_5$ PM: 360,5 50-24-8

Sesquihidrato PM: 387,5 52438-85-4

Definición - Prednisolona es (11 β)-11,17,21-Trihidroxipregna-1,4-dieno-3,20-diona.

Debe contener no menos de 97,0 por ciento y no más de 102,0 por ciento de $C_{21}H_{28}O_5$, calculado sobre la sustancia seca y debe cumplir con las siguientes especificaciones.

Caracteres generales - Polvo cristalino blanco o casi blanco. Funde aproximadamente a 235 °C, con descomposición. Soluble en metanol y dioxano; moderadamente soluble en acetona y alcohol; poco soluble en cloroformo; muy poco soluble en agua.

Presenta polimorfismo.

Sustancia de referencia - Prednisolona SR-FA.

CONSERVACIÓN

En envases inactivos de cierre perfecto.

ENSAYOS

Identificación

A - Absorción infrarroja <460>. *En fase sólida.*
[NOTA: si aparecen diferencias en los espectros, disolver porciones de la muestra y de la *Sustancia de referencia* en acetato de etilo, evaporar las soluciones hasta sequedad y repetir el ensayo con los residuos.]

B - Absorción ultravioleta <470>

Solvente: metanol.

Concentración: 10 μ g por ml.

Las absorbancias a 242 nm, calculadas sobre la sustancia seca, no deben diferir en más de 2,5 %.

Determinación de la rotación óptica <170>

Rotación específica: Entre +97° y +103°.

Solución muestra: 10 mg por ml, en dioxano.

Límite de selenio <610>

No más de 0,003 %, determinado sobre 200 mg.

Impurezas comunes <510>

Solución muestra y Solución estándar: emplear una mezcla de alcohol y agua (1:1) como solvente.

Fase móvil: tolueno y alcohol isopropílico (70:30), en una cámara no equilibrada.

Revelador: 1.

Pérdida por secado <680>

Secar al vacío a 105 °C durante 3 horas: la forma anhidra no debe perder más de 1,0 % y la forma hidratada no más de 7,0 % de su peso.

Determinación del residuo de ignición <270>

Inapreciable, determinado sobre 100 mg.

VALORACIÓN

Sistema cromatográfico - Emplear un equipo para cromatografía de líquidos con un detector ultravioleta ajustado a 254 nm y una columna de 30 cm \times 4 mm con fase estacionaria constituida por partículas porosas de sílice de 5 a 10 μ m de diámetro. El caudal debe ser aproximadamente 1,0 ml por minuto.

Fase móvil - Cloruro de *n*-butilo, cloruro de *n*-butilo saturado con agua, tetrahidrofurano, metanol y ácido acético glacial (95:95:14:7:6). Filtrar y desgasificar. Hacer los ajustes necesarios (ver *Aptitud del sistema* en 100. *Cromatografía*).

Solución del estándar interno - Preparar una solución de *Betametasona* en tetrahidrofurano con una concentración de 5 mg por ml. Diluir esta solución con cloroformo saturado con agua y mezclar para obtener una solución de aproximadamente 0,5 mg por ml.

Preparación estándar - Pesar exactamente alrededor de 10 mg de Prednisolona SR-FA, disolver en 20,0 ml de *Solución del estándar interno*. Diluir con cloroformo saturado con agua a 100,0 ml y mezclar.

Preparación muestra - Pesar exactamente alrededor de 10 mg de Prednisolona, disolver en 20,0 ml de *Solución del estándar interno*, diluir con cloroformo saturado con agua a 100,0 ml y mezclar.

Aptitud del sistema (ver 100. *Cromatografía*) - Cromatografiar la *Preparación estándar* y registrar las respuestas de los picos según se indica en *Procedimiento*: los tiempos de retención relativos deben ser aproximadamente 0,7 para betametasona y 1,0 para prednisolona; la resolución *R* entre los picos de prednisolona y betametasona no debe ser menor de 3,5; la desviación estándar relativa para inyecciones repetidas no debe ser mayor de 2,0 %.

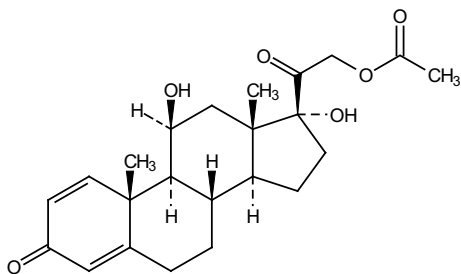
Procedimiento - Inyectar por separado en el cromatógrafo, volúmenes iguales (aproximadamente 10 μ l) de la *Preparación estándar* y la *Preparación muestra*, registrar los cromatogramas y medir las respuestas de los picos principales. Calcular la

cantidad de $C_{21}H_{28}O_5$ en la porción de Prednisolona en ensayo, relacionando las respuestas de los picos de prednisolona y del estándar interno obtenidas en la *Preparación muestra* y la *Preparación estándar*.

ROTULADO

Indicar en el rótulo si la Prednisolona es anhidra o hidratada.

PREDNISOLONA, ACETATO DE



C₂₃H₃₀O₆

PM: 402,5

52-21-1

Definición - Acetato de Prednisolona es (11 β)-11,17-dihidroxi-pregna-21-(acetiloxi)-1,4-dieno-3,20-diona. Debe contener no menos de 97,0 por ciento y no más de 102,0 por ciento de C₂₃H₃₀O₆, calculado sobre la sustancia seca y debe cumplir con las siguientes especificaciones.

Caracteres generales - Polvo cristalino blanco o casi blanco. Funde aproximadamente a 235 °C, con descomposición. Poco soluble en acetona, alcohol y cloroformo; prácticamente insoluble en agua.

Sustancia de referencia - Acetato de Prednisolona SR-FA.

CONSERVACIÓN

En envases bien cerrados.

ENSAYOS

Identificación

A - Absorción infrarroja <460>. *En fase sólida.*

B - Absorción ultravioleta <470>

Solvente: metanol.

Concentración: 10 μ g por ml.

Las absorptividades a 242 nm, calculadas sobre la sustancia seca, no deben diferir en más de 2,5 %.

C - A aproximadamente 50 mg de Acetato de Prednisolona, contenidos en un tubo de ensayo, agregar 2 ml de alcohol y 2 ml de ácido sulfúrico diluido 1 en 3,5. Calentar suavemente a ebullición durante aproximadamente 1 minuto: se debe percibir olor a acetato de etilo.

Determinación de la rotación óptica <170>

Rotación específica: Entre +112° y +119°.

Solución muestra: 10 mg por ml, en dioxano.

Pérdida por secado <680>

Secar a 105 °C durante 3 horas: no debe perder más de 1,0 % de su peso.

Pureza cromatográfica

Sistema cromatográfico - Emplear un equipo para cromatografía de líquidos con un detector ultravioleta ajustado a 254 nm y una columna de 25 cm \times 4,6 mm con fase estacionaria constituida por partículas porosas de sílice de 5 μ m de diámetro. El caudal debe ser aproximadamente 1,0 ml por minuto.

Fase móvil - Mezclar 350 ml de acetonitrilo y 600 ml de agua en un matraz aforado de 1 litro. Completar a volumen con agua y mezclar. Hacer los ajustes necesarios (ver *Aptitud del sistema* en 100. *Cromatografía*).

Solución muestra - Pesar exactamente alrededor de 25 mg de Acetato de Prednisolona, disolver en 10 ml de metanol y mezclar.

Solución estándar - Diluir 1 ml de la *Solución muestra* a 100 ml con *Fase móvil*.

Solución de resolución - Disolver 2 mg de Acetato de Prednisolona SR-FA y 2 mg de *Acetato de Hidrocortisona* en *Fase móvil* y diluir a 100 ml con el mismo solvente.

Aptitud del sistema (ver 100. *Cromatografía*) - Cromatografiar la *Solución de resolución* y registrar las respuestas de los picos según se indica en *Procedimiento*: la resolución *R* entre los picos de acetato de prednisolona y acetato de hidrocortisona no debe ser menor de 2,5.

Procedimiento - Inyectar por separado en el cromatógrafo volúmenes iguales (aproximadamente 20 μ l) de la *Solución muestra* y la *Solución estándar*, registrar los cromatogramas durante 2,5 veces el tiempo de retención del pico principal de la *Solución muestra* y medir las respuestas de todos los picos. A excepción del pico principal en el cromatograma obtenido a partir de la *Solución muestra*, ningún pico debe tener una respuesta mayor que la respuesta del pico principal obtenido con la *Solución estándar* (1 %); no más de un pico debe ser mayor que la mitad del pico principal obtenido con la *Solución estándar* (0,5 %); y a excepción del pico principal, la suma de todos los picos no debe ser mayor que dos veces la respuesta del pico principal obtenido con la *Solución estándar*. Descartar el pico correspondiente al solvente y cualquier pico con una respuesta menor a 0,05 % del pico principal de la *Solución estándar*.

VALORACIÓN

Sistema cromatográfico y Fase móvil - Proceder según se indica en *Valoración* en *Prednisolona*.

Solución del estándar interno - Preparar una solución de *Betametasona* en tetrahydrofurano de aproximadamente 10 mg por ml. Diluir esta solución con cloroformo saturado con agua y mezclar

para obtener una solución de aproximadamente 1 mg de betametasona por ml.

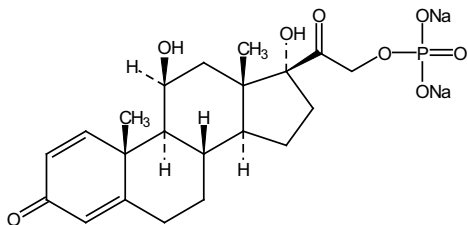
Preparación estándar - Pesar exactamente alrededor de 10 mg de Acetato de Prednisolona SR-FA, transferir a un matraz aforado de 100 ml y agregar 20,0 ml de *Solución del estándar interno*. Disolver, sonicando si fuera necesario, completar a volumen con cloroformo saturado con agua y mezclar. Diluir 5 ml de esta solución a 20,0 ml con cloroformo saturado con agua para obtener una solución de aproximadamente 25 µg por ml.

Preparación muestra - Pesar exactamente alrededor de 10 mg de Acetato de Prednisolona, transferir a un matraz aforado de 100 ml y agregar 20,0 ml de *Solución del estándar interno*. Disolver, sonicando si fuera necesario, completar a volumen con cloroformo saturado con agua y mezclar. Diluir 5 ml de esta solución a 20,0 ml con cloroformo saturado con agua.

Aptitud del sistema (ver 100. *Cromatografía*) - Cromatografiar la *Preparación estándar* y registrar las respuestas de los picos según se indica en *Procedimiento*: los tiempos de retención relativos deben ser aproximadamente 1,6 para betametasona y 1,0 para acetato de prednisolona; la resolución *R* entre los picos de acetato de prednisolona y betametasona no debe ser menor de 3,0; la desviación estándar relativa para inyecciones repetidas no debe ser mayor de 2,0 %.

Procedimiento - Inyectar por separado en el cromatógrafo volúmenes iguales (aproximadamente 10 µl) de la *Preparación estándar* y la *Preparación muestra*, registrar los cromatogramas y medir las respuestas de los picos principales. Calcular la cantidad en C₂₃H₃₀O₆ en la porción de Acetato de Prednisolona en ensayo, relacionando las respuestas de los picos de acetato de Prednisolona y del estándar interno obtenidas en la *Preparación muestra* y la *Preparación estándar*.

PREDNISOLONA, FOSFATO SÓDICO DE



$C_{21}H_{27}Na_2O_8P$

PM: 484,4

125-02-0

Definición - Fosfato Sódico de Prednisolona es 21-Fosfato disódico de 11 β ,17,21-trihidroxipregna-1,4-dieno-3,20-diona. Debe contener no menos de 96,0 por ciento y no más de 103,0 por ciento de $C_{21}H_{27}Na_2O_8P$, calculado sobre la sustancia anhidra y debe cumplir con las siguientes especificaciones.

Caracteres generales - Gránulos friables o polvo blanco o amarillento. Levemente higroscópico. Fácilmente soluble en agua; soluble en metanol; poco soluble en alcohol y cloroformo; muy poco soluble en acetona y dioxano.

Presenta polimorfismo.

Sustancias de referencia - Prednisolona SR-FA. Fosfato Sódico de Prednisolona SR-FA.

CONSERVACIÓN

En envases inactivos de cierre perfecto.

ENSAYOS

Identificación

A - Absorción infrarroja <460>. *En fase sólida*. [NOTA: si los espectros obtenidos presentan diferencias, disolver la muestra y la *Sustancia de referencia* en un mínimo volumen de alcohol, evaporar a sequedad en un baño de agua y registrar nuevamente los espectros empleando los residuos obtenidos.]

B - El residuo de ignición de aproximadamente 20 mg debe responder a los ensayos para *Sodio* <410> y para *Fosfato* <410>.

Determinación de la rotación óptica <170>

Rotación específica: Entre + 95° y + 102°.

Solución muestra: 10 mg por ml, en una mezcla de solución reguladora de fosfato de pH 7,0 y agua libre de dióxido de carbono (9:1).

Determinación del pH <250>

Entre 7,5 y 10,5; determinado sobre una solución al 1 %.

Determinación de agua <120>

Titulación volumétrica directa. No más de 6,5 %.

Fosfato

Solución estándar de fosfato - Disolver 143,3 mg de fosfato monobásico de potasio seco, KH_2PO_4 , en agua para obtener 1 litro. Esta solución contiene aproximadamente 0,10 mg de fosfato (PO_4) por ml.

Reactivo para fosfato A - Disolver 5 g de molibdato de amonio en ácido sulfúrico 1 N para obtener 100 ml.

Reactivo para fosfato B - Disolver 350 mg de sulfato de *p*-metilaminofenol en 50 ml de agua, agregar 20 g de bisulfito de sodio, mezclar y diluir con agua a 100 ml.

Solución muestra - Pesar exactamente alrededor de 50 mg de Fosfato Sódico de Prednisolona, transferir a un matraz aforado de 25 ml, agregar 10 ml de agua y 5 ml de ácido sulfúrico 2 N, mezclar hasta disolución calentando si fuera necesario. Agregar 1 ml de *Reactivo para fosfato A* y 1 ml de *Reactivo para fosfato B*, completar a volumen con agua, mezclar y dejar reposar a temperatura ambiente durante 30 minutos.

Solución estándar - Transferir 5,0 ml de *Solución estándar de fosfato* a un matraz aforado de 25 ml. Proceder según se indica en *Solución muestra* comenzando donde dice "agregar 10 ml de agua y 5 ml...".

Procedimiento - Determinar concomitantemente las absorbancias de la *Solución muestra* y la *Solución estándar* en celdas de 1 cm, a 730 nm, con un espectrofotómetro, empleando agua como blanco. La absorbancia de la *Solución muestra* no debe ser mayor que la de la *Solución estándar*. No debe contener más de 1,0 % de fosfato (PO_4).

Límite de Selenio <610>

No más de 0,003 %; determinado sobre 200 mg.

Prednisolona libre

Solución muestra - Pesar exactamente alrededor de 50,0 mg de Fosfato Sódico de Prednisolona, transferir a un matraz aforado de 25 ml, completar a volumen con agua y mezclar. Transferir 5 ml de esta solución a un tubo de 50 ml con tapón de vidrio, agregar 25,0 ml de cloruro de metileno, tapar, mezclar agitando suavemente y dejar reposar hasta que la fase de cloruro de metileno sea transparente (aproximadamente 20 minutos).

Solución estándar - Disolver una a cantidad exactamente pesada de Prednisolona SR-FA en cloruro de metileno y diluir cuantitativamente con cloruro de metileno para obtener una solución de

aproximadamente 16 µg de Prednisolona SR-FA por ml.

Procedimiento - Determinar concomitantemente las absorbancias de la *Solución muestra* y la *Solución estándar* en celdas de 1 cm, a 241 nm, con un espectrofotómetro, empleando cloruro de metileno como blanco. Calcular la cantidad en mg de prednisolona libre en la porción de Fosfato Sódico de Prednisolona en ensayo: no debe contener más de 0,5 mg (1,0 %).

Sustancias relacionadas

Sistema cromatográfico - Emplear un equipo para cromatografía de líquidos con un detector ultravioleta ajustado a 254 nm y una columna de 15 cm × 4,6 mm con fase estacionaria constituida por octadecilsilano químicamente unido a partículas porosas de sílice de 5 µm de diámetro. El caudal debe ser aproximadamente 1,0 ml por minuto.

Fase móvil - Transferir 1,360 g de fosfato monobásico de potasio y 0,600 g de hexilamina a un erlenmeyer de 250 ml, mezclar, dejar en reposo durante 10 minutos y luego disolver en 185 ml de agua. Agregar 65 ml de acetonitrilo y mezclar. Filtrar y desgasificar. Hacer los ajustes necesarios (ver *Aptitud del sistema* en 100. *Cromatografía*).

Solución muestra - Disolver 62,5 mg de Fosfato Sódico de Prednisolona en *Fase móvil* y diluir a 25 ml con *Fase móvil*.

Solución estándar - Diluir 1 ml de *Solución muestra* a 50 ml con *Fase móvil*.

Solución de Resolución - Disolver 25 mg de Fosfato Sódico de Prednisolona SR-FA y 25 mg de Prednisolona SR-FA en *Fase móvil* y diluir a 25 ml con *Fase móvil*. Diluir 1 ml de esta solución a 25 ml con *Fase móvil*.

Aptitud del sistema (ver 100. *Cromatografía*) - Cromatografiar la *Solución de Resolución* y registrar las respuestas de los picos según se indica en *Procedimiento*: la resolución *R* entre los picos de fosfato sódico de prednisolona y prednisolona no debe ser menor de 4,5.

Procedimiento - Inyectar por separado en el cromatógrafo volúmenes iguales (aproximadamente 20 µl) de la *Solución estándar* y la *Solución muestra*, registrar los cromatogramas durante tres veces el tiempo de retención del pico principal y medir las respuestas de todos los picos. A excepción del pico principal en el cromatograma obtenido a partir de la *Solución muestra*, la respuesta de ningún pico debe ser mayor que la del pico principal obtenido con la *Solución estándar* (2,0 %) y no más de uno de estos picos debe presentar una respuesta mayor a la mitad del pico principal obtenido con la *Solución estándar* (1,0 %); la suma de las respuestas de todos los picos, a excepción del pico principal, no debe ser

mayor que 1,5 veces la respuesta del pico principal obtenido con la *Solución estándar* (3,0 %). Descartar cualquier pico debido al solvente o con una respuesta menor de 0,025 veces la respuesta del pico principal obtenido con la *Solución estándar*.

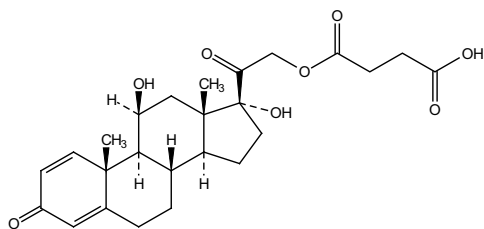
VALORACIÓN

Preparación muestra - Pesarse exactamente alrededor de 100 mg de Fosfato Sódico de Prednisolona, transferir a un matraz aforado de 100 ml, disolver y completar a volumen con agua. Transferir 5 ml de esta solución a un matraz aforado de 250 ml y completar a volumen con agua.

Preparación estándar - Proceder del mismo modo que con la *Preparación muestra*, pero empleando Fosfato Sódico de Prednisolona SR-FA.

Procedimiento - Determinar la absorbancia de la *Preparación muestra* y la *Preparación estándar*, en celdas de 1 cm, a la longitud de onda de máxima absorción, aproximadamente 247 nm, con un espectrofotómetro y calcular el contenido $C_{21}H_{27}Na_2O_8P$ en la porción de Fosfato Sódico de Prednisolona en ensayo.

PREDNISOLONA, HEMISUCCINATO DE



$C_{25}H_{32}O_8$ PM: 460,5 2920-86-7

Definición - Hemisuccinato de Prednisolona es (11 β)-21-(3-Carboxi-1-oxopropoxi)-11,17-dihidroxi-pregna-1,4-dieno-3,20-diona. Debe contener no menos de 98,0 por ciento y no más de 102,0 por ciento de $C_{25}H_{32}O_8$, calculado sobre la sustancia seca y debe cumplir con las siguientes especificaciones.

Caracteres generales - Polvo fino, casi blanco con terrones friables. Funde aproximadamente a 205 °C, con descomposición. Fácilmente soluble en alcohol; soluble en acetona; muy poco soluble en agua.

Sustancia de referencia - Hemisuccinato de Prednisolona SR-FA.

CONSERVACIÓN

En envases de inactivos de cierre perfecto.

ENSAYOS

Identificación

A - Absorción infrarroja <460>. *En fase sólida.*

B - Absorción ultravioleta <470>

Solvente: metanol.

Concentración: 20 μ g por ml.

Las absorbividades a 243 nm, calculadas sobre la sustancia seca, no deben diferir en más de 3,0 %.

Determinación de la rotación óptica <170>

Rotación específica: Entre + 99° y + 104°.

Solución muestra: 6,7 mg por ml, en dioxano.

Pérdida por secado <680>

Secar al vacío a 65 °C durante 3 horas: no debe perder más de 0,5 % de su peso.

Determinación del residuo de ignición <270>

Inapreciable; determinado sobre 100 mg.

VALORACIÓN

Fase estacionaria - Emplear una placa para cromatografía en capa delgada (ver 100. *Cromato-*

grafía) recubierta con gel de sílice para cromatografía con indicador de fluorescencia, de 0,25 mm de espesor, previamente activada por calentamiento a 105 °C durante 1 hora.

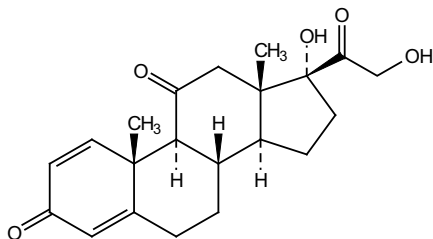
Fase móvil - Alcohol butílico, ácido acético y agua (5:4:1).

Preparación estándar - Disolver una cantidad exactamente pesada de Hemisuccinato de Prednisolona SR-FA en una mezcla de alcohol y cloroformo (50:50) para obtener una solución de aproximadamente 8 mg por ml.

Preparación muestra - Pesar exactamente alrededor de 80 mg de Hemisuccinato de Prednisolona previamente secados, transferir a un matraz aforado de 10 ml, disolver y completar a volumen con una mezcla de alcohol y cloroformo (50:50).

Procedimiento - Proceder según se indica para *Procedimiento en Valoración de un esteroide aislado previamente en <750>*. *Valoración de esteroides*, finalizando donde dice: “*Centrifugar durante 5 minutos,*” excepto que se deben aplicar 50 μ l en lugar de 200 μ l de las soluciones sobre la placa. Determinar en sucesión inmediata las absorbancias de las soluciones en celdas de 1 cm a la longitud de onda de máxima absorción, aproximadamente 243 nm, con un espectrofotómetro, contra el blanco. Calcular la cantidad de $C_{25}H_{32}O_8$ en la porción de Hemisuccinato de Prednisolona en ensayo.

PREDNISONA



$C_{21}H_{26}O_5$ PM: 358,4 53-03-2
Monohidrato PM: 376,5

Definición - Prednisona es 17,21-Dihidroxi-pregna-1,4-dieno-3,11,20-triona. Debe contener no menos de 97,0 por ciento y no más de 102,0 por ciento de $C_{21}H_{26}O_5$, calculado sobre la sustancia anhidra y debe cumplir con las siguientes especificaciones.

Caracteres generales - Polvo cristalino blanco o casi blanco, inodoro. Funde aproximadamente a 230 °C, con descomposición. Poco soluble en alcohol, cloroformo, dioxano y metanol; muy poco soluble en agua.

Presenta polimorfismo.

Sustancia de referencia - Prednisona SR-FA.

CONSERVACIÓN

En envases bien cerrados.

ENSAYOS

Identificación

A - Absorción Infrarroja <460>. *En fase sólida.* [NOTA: si aparecen diferencias, disolver porciones de la muestra y la *Sustancia de referencia* en metanol, evaporar las soluciones hasta sequedad y repetir el ensayo.]

B - Disolver aproximadamente 6 mg de Prednisona en 2 ml de ácido sulfúrico y dejar reposar durante 5 minutos: se debe producir un color anaranjado. Verter esta solución en 10 ml de agua: el color debe cambiar primero a amarillo y luego gradualmente a verde azulado.

Determinación de la rotación óptica <170>

Rotación específica: Entre +167° y +175°.

Solución muestra: 5 mg por ml, en dioxano.

Determinación de agua <120>

Titulación volumétrica directa. No más de 1,0 % para la forma anhidra y no más de 5,0 % para el monohidrato.

Pureza cromatográfica

Sistema cromatográfico - Emplear un equipo para cromatografía de líquidos con un detector ultravioleta ajustado a 254 nm y una columna de 25 cm × 4,0 mm con fase estacionaria constituida por octadecilsilano químicamente unido a partículas porosas de sílice de 3 a 10 μm de diámetro. El caudal debe ser aproximadamente 1 ml por minuto.

Fase móvil - Cloroformo y metanol (98:2). Filtrar y desgasificar. Hacer los ajustes necesarios (ver *Aptitud del sistema* en 100. *Cromatografía*).

Solución muestra - Pesar exactamente alrededor de 25 mg de Prednisona y transferir a un matraz aforado de 20 ml. Disolver en *Fase móvil*, completar a volumen con el mismo solvente y mezclar.

Aptitud del sistema (ver 100. *Cromatografía*) - Cromatografiar la *Solución muestra* y registrar las respuestas de los picos según se indica en *Procedimiento*: la desviación estándar relativa para inyecciones repetidas no debe ser mayor de 2,0 %.

Procedimiento - Inyectar en el cromatógrafo aproximadamente 5 μl de la *Solución muestra*, registrar el cromatograma y medir las respuestas de todos los picos. Calcular el porcentaje de cada impureza individual en la porción de Prednisona en ensayo, en relación a las respuestas de todos los picos. No debe contener más de 1,5 % de cualquier impureza individual y no más de 2,0 % de impurezas totales.

Determinación del residuo de ignición <270>

Inapreciable; determinado sobre 100 mg.

VALORACIÓN

Sistema cromatográfico - Emplear un equipo para cromatografía de líquidos con un detector ultravioleta ajustado a 254 nm y una columna de 25 cm × 4 mm con fase estacionaria constituida por octadecilsilano químicamente unido a partículas porosas de sílice de 3 a 10 μm de diámetro. El caudal debe ser aproximadamente 1,0 ml por minuto.

Fase móvil - Agua, tetrahidrofurano libre de peróxido y metanol (688:250:62). Filtrar y desgasificar. Hacer los ajustes necesarios (ver *Aptitud del sistema* en 100. *Cromatografía*).

Diluyente - Metanol diluido 1 en 2.

Solución del estándar interno - Preparar una solución de acetanilida en *Diluyente* de aproximadamente 110 μg por ml.

Preparación estándar - [NOTA: preparar esta solución en el momento de su uso]. Preparar una solución de Prednisona SR-FA en *Diluyente* de aproximadamente 0,2 mg por ml. Transferir 5,0 ml de esta solución y 5,0 ml de *Solución del estándar interno* a un matraz aforado de 50 ml, completar a

volumen con *Diluyente* y mezclar para obtener una solución de aproximadamente 20 µg de Prednisona por ml.

Preparación muestra - [NOTA: preparar esta solución en el momento de su uso]. Pesar exactamente alrededor de 50 mg de Prednisona, transferir a un matraz aforado de 250 ml y disolver en *Diluyente* para obtener una solución de aproximadamente 0,2 mg por ml. Transferir 5,0 ml de esta solución y 5,0 ml de *Solución del estándar interno* a un matraz aforado de 50 ml, completar a volumen con *Diluyente* y mezclar para obtener una solución de aproximadamente 20 µg de Prednisona por ml.

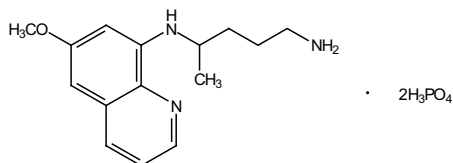
Aptitud del sistema (ver 100. *Cromatografía*) - Cromatografiar la *Preparación estándar* y registrar las respuestas de los picos según se indica en *Procedimiento*: la resolución *R* entre prednisona y acetanilida no debe ser menor de 3; la desviación estándar relativa para inyecciones repetidas no debe ser mayor de 2,0 %.

Procedimiento - Inyectar por separado en el cromatógrafo volúmenes iguales (aproximadamente 10 µl) de la *Preparación estándar* y la *Preparación muestra*, registrar los cromatogramas y medir las respuestas de los picos principales. Calcular la cantidad de C₂₁H₂₆O₅ en la porción de Prednisona en ensayo, relacionando las respuestas de los picos de prednisona y del estándar interno obtenidas con la *Preparación muestra* y la *Preparación estándar*.

ROTULADO

Indicar en el rótulo si la Prednisolona es anhidra o monohidrato.

PRIMAQUINA, FOSFATO DE



$\text{C}_{15}\text{H}_{21}\text{N}_3\text{O} \cdot 2\text{H}_3\text{PO}_4$ PM: 455,3 63-45-6

Definición - Fosfato de Primaquina es Fosfato de (\pm)-*N*^d-(6-metoxi-8-quinolinil)-1,4-pentanodiamina. Debe contener no menos de 98,5 por ciento y no más de 101,5 por ciento de $\text{C}_{15}\text{H}_{21}\text{N}_3\text{O} \cdot 2\text{H}_3\text{PO}_4$, calculado sobre la sustancia seca y debe cumplir con las siguientes especificaciones.

Caracteres generales - Polvo cristalino rojo anaranjado, inodoro. Sus soluciones son ácidas frente al tornasol. Funde aproximadamente a 200 °C. Soluble en agua; insoluble en cloroformo y éter.

Sustancia de referencia - Fosfato de Primaquina SR-FA.

CONSERVACIÓN

En envases inactivos bien cerrados.

ENSAYOS

Identificación

A - Absorción infrarroja <460>. *En fase sólida.*

B - El residuo obtenido por ignición debe responder al ensayo para *Pirofosfato* según se indica en *Fosfato* <410>.

Sustancias relacionadas

Sistema cromatográfico - Emplear un equipo para cromatografía de líquidos con un detector ultravioleta ajustado a 261 nm y una columna de 20 cm \times 4,6 mm con fase estacionaria constituida por gel de sílice para cromatografía de 10 μ m de diámetro. El caudal debe ser aproximadamente 3,0 ml por minuto.

Fase móvil - Hexano, cloruro de metileno, metanol y amoníaco concentrado (45:45:10:0,1). Filtrar y desgasificar. Hacer los ajustes necesarios (ver *Aptitud del sistema* en 100. *Cromatografía*).

Solución muestra - Pesar exactamente alrededor de 50 mg de Fosfato de Primaquina, transferir a un matraz aforado de 5 ml, disolver con agua, completar a volumen con el mismo solvente y mezclar. A 1 ml de esta solución agregar 0,2 ml de amoníaco

concentrado y agitar con 10 ml de *Fase móvil*. Emplear la fase inferior transparente.

Solución estándar A - Pesar exactamente alrededor de 50 mg de Fosfato de Primaquina SR-FA, transferir a un matraz aforado de 5 ml, disolver con agua, completar a volumen con el mismo solvente y mezclar. A 1 ml de esta solución agregar 0,2 ml de amoníaco concentrado y agitar con 10 ml de *Fase móvil*. Emplear la fase inferior transparente.

Solución estándar B - Transferir 3,0 ml de *Solución muestra* a un matraz aforado de 100 ml y completar a volumen con *Fase móvil*.

Solución estándar C - Transferir 1,0 ml de *Solución muestra* a un matraz aforado de 10 ml y completar a volumen con *Fase móvil*. Transferir 1,0 ml de esta solución a un matraz aforado de 50 ml y completar a volumen con *Fase móvil*.

Aptitud del sistema (ver 100. *Cromatografía*) - Cromatografiar la *Solución estándar A* y registrar las respuestas de los picos según se indica en *Procedimiento*: el ensayo sólo es válido si el cromatograma obtenido presenta, inmediatamente antes del pico principal, un pico cuya respuesta sea aproximadamente 6 % de la respuesta del pico principal; la resolución *R* entre estos dos picos no debe ser menor de 2,0. Cromatografiar la *Solución estándar C* y registrar las respuestas de los picos según se indica en *Procedimiento*: la relación señal-ruido para el pico principal no debe ser menor de 5.

Procedimiento - Inyectar por separado en el cromatógrafo volúmenes iguales (aproximadamente 20 μ l) de la *Solución muestra* y las *Soluciones estándar B* y *C*, continuar la cromatografía durante al menos dos veces el tiempo de retención del pico principal, registrar los cromatogramas y medir las respuestas de todos los picos. A excepción del pico principal en el cromatograma obtenido a partir de la *Solución muestra*, la suma de las respuestas de todos los picos, no debe ser mayor que la respuesta del pico principal en el cromatograma obtenido con la *Solución estándar B* (3,0 %). Ignorar el pico obtenido debido al solvente y cualquier pico cuya respuesta sea inferior a la del pico principal en el cromatograma obtenido con la *Solución estándar C*.

Pérdida por secado <680>

Secar a 105 °C durante 2 horas: no debe perder más de 1,0 % de su peso.

Impurezas orgánicas volátiles <520>

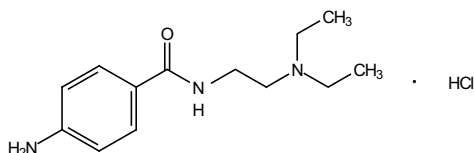
Método I.

VALORACIÓN

Pesar exactamente alrededor de 200 mg de Fosfato de Primaquina, disolver en 40 ml de ácido acético anhidro, calentando suavemente. Dejar enfriar y titular con ácido perclórico 0,1 M (SV),

determinando el punto final potenciométricamente.
Realizar una determinación con un blanco y hacer las correcciones necesarias (ver 780. *Volumetría*).
Cada ml de ácido perclórico 0,1 M equivale a 22,77 mg de $C_{15}H_{21}N_3O \cdot 2H_3PO_4$.

PROCAINAMIDA, CLORHIDRATO DE



$C_{13}H_{21}N_3O \cdot HCl$ PM: 271,8 614-39-1

Definición - Clorhidrato de Procainamida es Monoclorhidrato de 4-amino-*N*-[2-(dietilamino)etil]-benzamida. Debe contener no menos de 98,0 por ciento y no más de 102,0 por ciento de $C_{13}H_{21}N_3O \cdot HCl$, calculado sobre la sustancia seca y debe cumplir con las siguientes especificaciones.

Caracteres generales - Polvo cristalino blanco o ligeramente amarillo. Sus soluciones 1 en 10 poseen un pH entre 5 y 6,5. Muy soluble en agua; soluble en alcohol; poco soluble en cloroformo; muy poco soluble en benceno y en éter.

Sustancias de referencia - Clorhidrato de Procainamida SR-FA. Ácido Aminobenzoico SR-FA.

CONSERVACIÓN

En envases de cierre perfecto.

ENSAYOS

Identificación

A - Absorción infrarroja <460>. *En fase sólida.*

B - Aplicar la siguiente técnica cromatográfica.

Fase estacionaria - Emplear una placa para cromatografía en capa delgada (ver 100. *Cromatografía*) recubierta con gel de sílice para cromatografía con indicador de fluorescencia, de 0,25 mm de espesor.

Fase móvil - Cloroformo, metanol e hidróxido de amonio (70:30:0,7).

Solución estándar - Preparar una solución de Clorhidrato de Procainamida SR-FA en metanol de aproximadamente 0,2 mg por ml.

Solución muestra - Preparar una solución de Clorhidrato de Procainamida en metanol de aproximadamente 0,2 mg por ml.

Revelador - Solución de fluorescamina en acetona 1 en 2.000.

Procedimiento - Aplicar por separado sobre la placa 20 μ l de la *Solución muestra* y 20 μ l de la *Solución estándar*. Secar las aplicaciones bajo una corriente de nitrógeno y desarrollar los cromatogramas hasta que el frente del solvente haya recorrido aproximadamente tres cuartas partes de la longitud de

la placa. Retirar la placa de la cámara, marcar el frente del solvente y dejar secar al aire. Examinar la placa bajo luz ultravioleta a 254 nm. Pulverizar la placa con *Revelador* y examinar a 366 nm: el valor de R_f de la mancha principal en el cromatograma obtenido a partir de la *Solución muestra* debe ser similar al obtenido con la *Solución estándar*.

Determinación del punto de fusión <260>

Entre 165 y 169 °C.

Pérdida por secado <680>

Secar a 105 °C durante 4 horas: no debe perder más de 0,3 % de su peso.

Determinación del residuo de ignición <270>

No más de 0,1 %.

Límite de metales pesados <590>

Método II. No más de 0,002 %.

Límite de ácido *p*-aminobenzoico libre

Sistema cromatográfico, Fase móvil y Solución de resolución - Proceder según se indica en *Valoración*.

Solución estándar - Pesar exactamente una cantidad de Ácido Aminobenzoico SR-FA y disolver en *Fase móvil* para obtener una solución de aproximadamente 0,25 μ g por ml.

Solución muestra - Transferir 25 ml de la *Preparación estándar* empleada en *Valoración* a un matraz aforado de 50 ml. Completar a volumen con *Fase móvil* y mezclar para obtener una solución de aproximadamente 0,25 mg por ml.

Aptitud del sistema (ver 100. *Cromatografía*) - Cromatografiar la *Solución de resolución* y registrar las respuestas de los picos según se indica en *Procedimiento*: el factor de asimetría para el pico de ácido *p*-aminobenzoico no debe ser mayor de 2,0. Cromatografiar la *Solución estándar* y registrar las respuestas de los picos según se indica en *Procedimiento*: la desviación estándar relativa para inyecciones repetidas no debe ser mayor de 3,0 %.

Procedimiento - Inyectar por separado en el cromatógrafo volúmenes iguales (aproximadamente 20 μ l) de la *Solución estándar* y la *Solución muestra*, registrar los cromatogramas y medir las respuestas de los picos principales. Calcular el porcentaje de ácido *p*-aminobenzoico en la porción de Clorhidrato de Procainamida en ensayo, relacionando las respuestas de los picos del ácido *p*-aminobenzoico obtenidas con la *Solución muestra* y la *Solución estándar*.

Impurezas comunes <510>

Solución estándar y Solución muestra: emplear metanol como solvente.

Fase estacionaria: gel de sílice para cromatografía.

Fase móvil: cloroformo, metanol e hidróxido de

amonio (70:30:0,7).

Revelador: 1, luego pulverizar sobre la placa con una solución 1 en 2.000 de fluorescamina en acetona y examinar bajo luz ultravioleta a 366 nm.

Impurezas orgánicas volátiles <520>

Método I.

VALORACIÓN

Sistema cromatográfico - Emplear un equipo para cromatografía de líquidos con un detector ultravioleta ajustado a 280 nm y una columna de 30 cm × 3,9 mm con fase estacionaria constituida por octadecilsilano químicamente unido a partículas porosas de sílice de 10 µm de diámetro. El caudal debe ser aproximadamente 1,0 ml por minuto.

Fase móvil - Agua, metanol y trietilamina (140:60:1), ajustar a pH 7,5 ± 0,1 con ácido fosfórico. Filtrar y desgasificar. Hacer los ajustes necesarios (ver *Aptitud del sistema* en 100. *Cromatografía*).

Solución madre del estándar - Disolver una cantidad de Clorhidrato de Procainamida SR-FA en *Fase móvil* para obtener una solución de aproximadamente 0,5 mg por ml.

Preparación estándar - Diluir cuantitativamente un volumen exactamente medido de la *Solución madre del estándar* con *Fase móvil* para obtener una solución de aproximadamente 0,05 mg por ml.

Solución de resolución - Disolver una cantidad de ácido *p*-aminobenzoico en *Fase móvil* para obtener una solución de aproximadamente 0,1 mg por ml. Transferir 10 ml de esta solución y 10 ml de la *Solución madre del estándar* a un matraz aforado de 100 ml, completar a volumen con *Fase móvil* y mezclar.

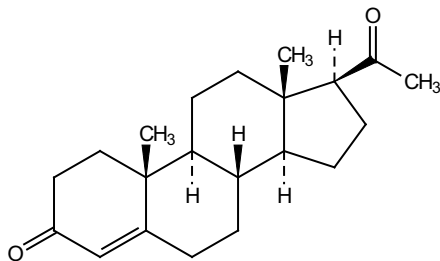
Preparación muestra - Pesar exactamente alrededor de 50 mg de Clorhidrato de Procainamida y transferir a un matraz aforado de 100 ml. Disolver, completar a volumen con *Fase móvil* y mezclar. Transferir 10,0 ml de esta solución a un segundo matraz aforado de 100 ml, completar a volumen con *Fase móvil* y mezclar.

Aptitud del sistema (ver 100. *Cromatografía*) - Cromatografiar la *Solución de resolución* y registrar las respuestas de los picos según se indica en *Procedimiento*: la resolución *R* entre los picos de ácido *p*-aminobenzoico y de procainamida no debe ser menor de 5,0; los tiempos de retención relativos deben ser aproximadamente 0,5 para ácido *p*-aminobenzoico y 1,0 para clorhidrato de procainamida. Cromatografiar la *Preparación estándar* y registrar las respuestas de los picos según se indica en *Procedimiento*: la desviación estándar relativa para inyecciones repetidas no debe ser mayor de 2,0 %.

Procedimiento - Inyectar por separado en el cro-

matógrafo volúmenes iguales (aproximadamente 20 µl) de la *Preparación estándar* y la *Preparación muestra*, registrar los cromatogramas y medir las respuestas de los picos principales. Calcular la cantidad de C₁₃H₂₁N₃O · HCl en la porción de Clorhidrato de Procainamida en ensayo.

PROGESTERONA



$C_{21}H_{30}O_2$ PM: 314,5 57-83-0

Definición - Progesterona es Pregn-4-eno-3,20-diona. Debe contener no menos de 97,0 por ciento y no más de 103,0 por ciento de $C_{21}H_{30}O_2$, calculado sobre la sustancia seca y debe cumplir con las siguientes especificaciones.

Caracteres generales - Polvo cristalino blanco o casi blanco. Es estable al aire. Soluble en alcohol, acetona y dioxano; moderadamente soluble en aceites vegetales; prácticamente insoluble en agua.

Sustancia de referencia - Progesterona SR-FA.

CONSERVACIÓN

En envases inactivos de cierre perfecto.

ENSAYOS

Identificación

A - Absorción infrarroja <460>. *En fase sólida.*

B - Absorción Ultravioleta <470>

Solvente: metanol.

Concentración: 10 µg por ml.

Determinación de la rotación óptica <170>

Rotación específica: Entre +175° y +183°.

Solución muestra: 20 mg por ml, en dioxano.

Determinación del punto de fusión <260>

Entre 126 y 131 °C.

Pérdida por secado <680>

Secar al vacío sobre gel de sílice durante 4 horas: no debe perder más de 0,5 % de su peso.

VALORACIÓN

Sistema cromatográfico - Emplear un equipo para cromatografía de líquidos con un detector ultravioleta ajustado a 254 nm y una columna de 30 cm × 4 mm con fase estacionaria constituida por octadecilsilano químicamente unido a partículas porosas de sílice de 10 µm de diámetro. El caudal debe ser aproximadamente 1,5 ml por minuto.

Fase móvil - Agua y alcohol isopropílico (72:28). Filtrar y desgasificar. Hacer los ajustes necesarios (ver *Aptitud del sistema* en 100. *Cromatografía*).

Diluyente - Alcohol diluido 85 en 100.

Solución del estándar interno - Pesar exactamente alrededor de 66 mg de metiltestosterona, transferir a un matraz aforado de 10 ml, disolver en *Diluyente*, completar a volumen con el mismo solvente y mezclar.

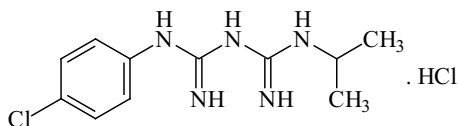
Preparación estándar - Disolver una cantidad exactamente pesada de Progesterona SR-FA en *Diluyente* para obtener una solución de aproximadamente 2,5 mg por ml. Transferir 4,0 ml de esta solución a un matraz aforado de 10 ml, agregar 1,0 ml de *Solución del estándar interno*, completar a volumen con *Diluyente* y mezclar para obtener una solución de aproximadamente 1 mg de Progesterona SR-FA por ml.

Preparación muestra - Pesar exactamente alrededor de 25 mg de Progesterona, transferir a un matraz aforado de 25 ml, agregar 1,0 ml de *Solución del estándar interno*, completar a volumen con *Diluyente* y mezclar.

Aptitud del sistema (ver 100. *Cromatografía*) - Cromatografiar la *Preparación estándar* y registrar las respuestas de los picos según se indica en *Procedimiento*: los tiempos de retención relativos deben ser aproximadamente 2,0 para progesterona y 1,0 para metiltestosterona; la resolución *R* entre los picos de progesterona y de metiltestosterona no debe ser menor de 3,5; la desviación estándar relativa para inyecciones repetidas no debe ser mayor de 1,5 %.

Procedimiento - Inyectar por separado en el cromatógrafo volúmenes iguales (aproximadamente 5 µl) de la *Preparación estándar* y la *Preparación muestra*, registrar los cromatogramas y medir las respuestas de los picos principales. Calcular la cantidad de $C_{21}H_{30}O_2$ en la porción de Progesterona en ensayo.

PROGUANIL, CLORHIDRATO DE



$C_{11}H_{16}ClN_5 \cdot HCl$ PM: 290,2 637-32-1

Sinonimia - Clorhidrato de Clorguanida.

Definición - Clorhidrato de Proguanil es Clorhidrato de 1-(*p*-clorofenil)-5-isopropilbiguanida. Debe contener no menos de 99,0 por ciento y no más de 101,0 por ciento de $C_{11}H_{16}ClN_5 \cdot HCl$, calculado sobre la sustancia seca y debe cumplir con las siguientes especificaciones.

Caracteres generales - Polvo cristalino blanco. Moderadamente soluble en alcohol; poco soluble en agua pero más soluble en agua caliente; insoluble en cloroformo y éter.

CONSERVACIÓN

En envases inactivos bien cerrados.

ENSAYOS

Identificación

A - Absorción infrarroja <460>. Proceder según se indica en *Identificación por medio de espectros de referencia*.

B - Debe responder a los ensayos para *Cloruro* <410>.

Determinación del punto de fusión <260>

A 15 ml de una solución saturada de Clorhidrato de Proguanil, agregar 2 ml de hidróxido de sodio 5 N y extraer con 20 ml de éter. Lavar el extracto etéreo con agua y evaporar hasta sequedad a 105 °C. El punto de fusión del residuo debe ser aproximadamente 131 °C.

Acidez o alcalinidad

Mantener 35 ml de agua entre 60 y 65 °C, agregar 0,2 ml de rojo de metilo-azul de metileno (SR), neutralizar con hidróxido de sodio 0,01 N o ácido clorhídrico 0,01 N, agregar 0,4 g de Clorhidrato de Proguanil y agitar hasta disolución: la solución resultante no debe ser ácida y debe requerir para la neutralización no más de 0,2 ml de ácido clorhídrico 0,01 N.

4-Cloroanilina

Disolver 0,1 g de Clorhidrato de Proguanil en 1 ml de ácido clorhídrico 2 N, diluir con agua a 20 ml y enfriar a 5 °C. Agregar 1 ml de nitrito de sodio 0,05 N, mezclar y dejar en reposo durante

5 minutos a 5 °C. Agregar 2 ml de una solución de sulfamato de amonio al 5 %, mezclar y dejar en reposo durante 10 minutos. Agregar 2 ml de una solución de clorhidrato de *N*-(1-naftil)etilendiamina al 0,1 %, diluir a 50 ml con agua, mezclar y dejar en reposo durante 30 minutos: se debe producir un color magenta que no debe ser más intenso que producido por un control preparado a partir de 20 ml de una solución de 4-cloroanilina de aproximadamente 1,25 µg por ml, tratada del mismo modo (250 ppm).

Determinación del residuo de ignición <270>

No más de 0,1 %.

Sustancias relacionadas

Sistema cromatográfico - Emplear un equipo para cromatografía de líquidos con un detector ultravioleta ajustado a 254 nm y una columna de 10 cm × 5 mm con fase estacionaria constituida por octadecilsilano químicamente unido a partículas porosas de sílice de 5 µm de diámetro. El caudal debe ser aproximadamente 1,0 ml por minuto.

Fase móvil - 1-Hexanosulfonato de sodio 0,01 M en una mezcla de metanol, agua y ácido acético glacial (120:80:1). Hacer los ajustes necesarios (ver *Aptitud del Sistema* en 100. *Cromatografía*).

Solución muestra A - Preparar una solución de Clorhidrato de Proguanil al 0,00010 %.

Solución muestra B - Preparar una solución de Clorhidrato de Proguanil al 0,010 %.

Procedimiento - Inyectar por separado en el cromatógrafo volúmenes iguales (aproximadamente 10 µl) de la *Solución muestra A* y la *Solución muestra B*, registrar los cromatogramas y medir las respuestas de todos los picos. La suma de las respuestas de los picos secundarios en el cromatograma obtenido a partir de la *Solución muestra B* no debe ser mayor a la respuesta del pico principal en el cromatograma obtenido a partir de la *Solución muestra A* (1,0 %).

Pérdida por secado <680>

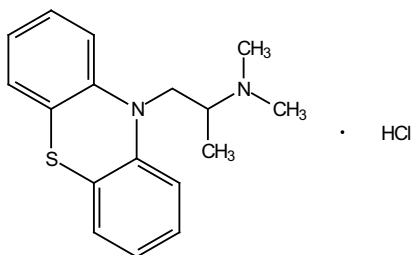
Secar a 105 °C hasta peso constante: no debe perder más de 0,5 % de su peso.

VALORACIÓN

Pesar exactamente alrededor de 300 mg de Clorhidrato de Proguanil y disolver en un volumen exactamente medido de anhídrido acético, previamente neutralizado con anhídrido acético. Agregar 15 ml de acetato de mercurio (SR) y titular con ácido perclórico 0,1 N (SV), determinando el punto final potenciométricamente. Realizar una determinación con un blanco y hacer las correcciones necesarias (ver 780. *Volumetría*). Cada ml de ácido

perclórico 0,1 N equivale a 14,51 mg de
 $C_{11}H_{16}ClN_5 \cdot HCl$.

PROMETAZINA, CLORHIDRATO DE



$C_{17}H_{20}N_2S \cdot HCl$ PM: 320,9 58-33-3

Definición - Clorhidrato de Prometazina es Monoclorhidrato de (\pm) *N,N,\alpha*-trimetil-10*H*-fenotiazin-10-etanamina. Debe contener no menos de 99,0 por ciento y no más de 101,0 por ciento de $C_{17}H_{20}N_2S \cdot HCl$, calculado sobre la sustancia seca y debe cumplir con las siguientes especificaciones.

Caracteres generales - Polvo cristalino blanco a amarillo claro. Se oxida lentamente por exposición prolongada al aire, adquiriendo una coloración azul. Fácilmente soluble en agua, alcohol absoluto caliente y cloroformo; prácticamente insoluble en éter, acetona y acetato de etilo.

Sustancia de referencia - Clorhidrato de Prometazina SR-FA.

CONSERVACIÓN

En envases inactivos de cierre perfecto.

ENSAYOS

[NOTA: en todos los procedimientos siguientes, proteger las muestras, la *Sustancia de referencia* y sus soluciones de la luz. Realizar los procedimientos rápidamente, empleando material de vidrio inactivo.]

Identificación

A - Absorción infrarroja <460>. *En fase sólida*.

B - Debe responder a los ensayos para *Cloruro* <410>.

Claridad de la solución

Preparar por separado sendas soluciones 1 en 10 de Clorhidrato de Prometazina en agua y en cloroformo: las soluciones deben ser prácticamente transparentes y presentar una coloración no más intensa que amarillo pálido.

Determinación del pH <250>

Entre 4,0 y 5,0, determinado sobre una solución 1 en 20.

Pérdida por secado <680>

Secar a 105 °C durante 4 horas: no debe perder más de 0,5 % de su peso.

Determinación del residuo de ignición <270>

No más de 0,1 %.

Sustancias relacionadas

Fase estacionaria - Emplear una placa para cromatografía en capa delgada (ver 100. *Cromatografía*) recubierta con gel de sílice para cromatografía con indicador de fluorescencia, de 0,25 mm de espesor.

Fase móvil - Acetato de etilo, acetona, alcohol e hidróxido de amonio (90:45:2:1).

Solución estándar - Disolver una cantidad exactamente pesada de Clorhidrato de Prometazina SR-FA en cloruro de metileno para obtener una solución de aproximadamente 10,0 mg por ml.

Soluciones estándar diluidas - Preparar una serie de diluciones cuantitativas de la *Solución estándar* en cloruro de metileno de aproximadamente 0,2; 0,1; 0,05 y 0,025 mg por ml, las cuales corresponden a 2,0; 1,0; 0,5 y 0,25 % de impurezas, respectivamente.

Solución muestra - Pesar exactamente alrededor de 100 mg de Clorhidrato de Prometazina y disolver en 10,0 ml de cloruro de metileno.

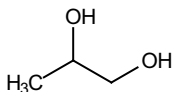
Procedimiento - Aplicar por separado sobre la placa 10 μ l de la *Solución muestra*, 10 μ l de la *Solución estándar* y 10 μ l de cada una de las *Soluciones estándar diluidas*. Dejar secar las aplicaciones y desarrollar los cromatogramas hasta que el frente del solvente haya recorrido aproximadamente tres cuartas partes de la longitud de la placa. Retirar la placa de la cámara, marcar el frente del solvente y dejar evaporar. Examinar la placa bajo luz ultravioleta a 254 nm: el valor de R_f de la mancha principal en el cromatograma obtenido a partir de la *Solución muestra* debe ser similar al obtenido con la *Solución estándar*. Estimar la concentración de cualquier mancha secundaria en el cromatograma de la *Solución muestra* por comparación con las *Soluciones estándar diluidas*: ninguna impureza individual debe ser mayor de 1,0 % y la suma de todas las impurezas no debe ser mayor de 2,0 %.

VALORACIÓN

Pesar exactamente alrededor de 250 mg de Clorhidrato de Prometazina y disolver en una mezcla de 5 ml de ácido clorhídrico 0,01 N (SV) y 50 ml de etanol. Titular con hidróxido de sodio 0,1 N (SV), determinando el punto final potenciométricamente (ver 780. *Volumetría*). Leer el volumen agregado entre los dos puntos de inflexión.

Cada ml de hidróxido de sodio 0,1 N equivale a
32,09 mg de $C_{17}H_{20}N_2S \cdot HCl$.

PROPILENGLICOL



C₃H₈O₂

PM: 76,1

57-55-6

Definición - Propilenglicol es 1,2-Propanodiol y debe cumplir con las siguientes especificaciones.

Caracteres generales - Líquido viscoso, incoloro, transparente. Higroscópico. Miscible con agua y alcohol.

Sustancia de referencia - Propilenglicol SR-FA.

CONSERVACIÓN

En envases de cierre perfecto.

ENSAYOS

A - Absorción infrarroja <460>. *En película fina.*

B - A 0,5 ml de Propilenglicol agregar 5 ml de piridina y mezclar. Agregar 2 g de cloruro de nictrobenzoilo finamente pulverizado, calentar a ebullición durante 1 minuto y agregar agitando a 15 ml de agua fría. Filtrar, lavar el precipitado con 20 ml de solución saturada de bicarbonato de sodio, luego con agua y secar. Disolver el residuo en alcohol al 80 % v/v en ebullición y filtrar en caliente. Enfriar y secar entre 100 y 105 °C. Se deben formar cristales que funden entre 123 y 128 °C (ver *Método II* en 260. *Determinación del punto de fusión*).

Acidez

A 10 ml de Propilenglicol, agregar 40 ml de agua y 0,1 ml de azul de bromotimol (SR1). La solución debe presentar color amarillo-verdoso y no se deben consumir más de 0,05 ml de hidróxido de sodio 0,1 M para hacer virar el color del indicador a azul.

Determinación de la densidad relativa <160>

Entre 1,035 y 1,040.

Determinación de agua <120>

Titulación volumétrica directa. No más de 0,2 %.

Determinación del índice de refracción <230>

Entre 1,431 y 1,433 a 20 °C.

Determinación del residuo de ignición <270>

Someter a ignición 50 g de Propilenglicol. Dejar enfriar, humedecer el residuo con ácido sulfúrico y someter a ignición. Repetir esta operación. El residuo no debe pesar más de 5 mg (0,01 %).

Sustancias oxidables

A 10 ml de Propilenglicol agregar 5 ml de agua, 2 ml de una solución de 166 mg de ioduro de potasio por ml y 2 ml de ácido sulfúrico diluido. Proteger de la luz y dejar reposar durante 15 minutos. Titular con tiosulfato de sodio 0,05 M (SV) empleando 1 ml de almidón (SR) como indicador. No se deben consumir más de 0,2 ml de tiosulfato de sodio 0,05 M (SV).

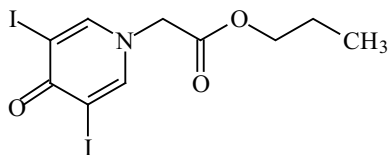
Sustancias reductoras

A 1 ml de Propilenglicol agregar 1 ml de amoníaco diluido y calentar en un baño de agua a 60 °C durante 5 minutos. La solución no debe desarrollar color amarillo. Agregar inmediatamente 0,15 ml de nitrato de plata 0,1 M y dejar reposar durante 5 minutos. La solución no debe cambiar su apariencia.

Límite de metales pesados <590>

Método IV. Emplear 12 ml de una mezcla de 4 ml de Propilenglicol y 16 ml de agua como *Solución muestra* y preparar la *Solución estándar* empleando 2 ml de *Solución estándar de plomo (1 ppm)*. El límite es 5 ppm.

PROPIIODONA



$C_{10}H_{11}I_2NO_3$ PM: 447,0 587-61-1

Definición - Propiliodona es el éster propílico de 3,5-diiodo-4-oxo-1(4H)-piridinacético. Debe contener no menos de 99,0 por ciento y no más de 101,0 por ciento de $C_{10}H_{11}I_2NO_3$, calculado sobre la sustancia seca y debe cumplir con las siguientes especificaciones.

Caracteres generales - Polvo cristalino blanco o casi blanco. Soluble en acetona, alcohol y éter; prácticamente insoluble en agua.

CONSERVACIÓN

En envases inactivos y herméticos.

ENSAYOS

Identificación

A - Calentar 100 mg de Propiliodona con algunas gotas de ácido sulfúrico: se deben producir vapores de color violeta.

B - Calentar a reflujo 1 g de Propiliodona con 10 ml de hidróxido de sodio 1 M durante 30 minutos, agregar 10 ml de agua y acidificar frente al tornasol con ácido clorhídrico: el precipitado de ácido 3,5-diiodo-4-oxo-1(4H)-piridinacético, después de ser lavado con agua y secado a 105 °C, funde aproximadamente a 245 °C.

Determinación del punto de fusión <260>

Entre 187 y 190 °C.

Acidez

Disolver 1,0 g de Propiliodona en 40 ml de alcohol *n*-propílico caliente previamente neutralizado con fenoltaleína SR, enfriar y dejar reposar en un baño de hielo durante 15 minutos agitando con frecuencia. Filtrar, lavar el residuo con alcohol *n*-propílico neutralizado, combinar el filtrado con los lavados, agregar fenoltaleína SR y valorar con hidróxido de sodio 0,050 M hasta un color rosado que persista durante 15 segundos: no deben consumirse más de 0,15 ml de hidróxido de sodio 0,050 M para la neutralización (0,0075 mmol).

Pérdida por secado <680>

Secar a 105 °C durante 1 hora: no debe perder más de 0,5 % de su peso.

Determinación del residuo de ignición <270>

No más de 0,1 %.

Iodo y yoduro

Agitar 2,4 g de Propiliodona con 30 ml de agua durante 15 minutos y filtrar. A 10 ml de filtrado, agregar 1 ml de ácido nítrico 2 M, 1 ml de solución de nitrito de sodio (0,2 % p/v) y 2 ml de cloroformo. Agitar y centrifugar: cualquier color púrpura en la capa clorofórmica no debe ser más oscuro que el obtenido con una mezcla de 6 ml de agua y 4 ml de solución de yoduro de potasio (2,6 mg en 100 ml) tratada del mismo modo (0,01 %).

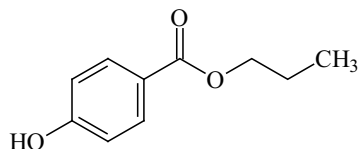
Límite de metales pesados <590>

Método II: No más de 0,002 %.

VALORACIÓN

Pesar exactamente 15 mg de Propiliodona y proceder según se indica en 60. *Combustión en erlenmeyer con oxígeno*, empleando una mezcla de 10 ml de solución de hidróxido de sodio 1 % p/v y 1 ml de solución de bisulfito de sodio 1 % p/v, recientemente preparada, como líquido de absorción. Cuando la combustión haya terminado agregar agua alrededor del tapón del matraz y aflojarlo. Luego enjuagar el tapón, el portamuestras y las paredes del matraz con aproximadamente 20 ml de agua, añadidos en porciones pequeñas. Añadir 1 ml de una solución oxidante preparada mediante el agregado de 5 ml de bromo a 100 ml de una solución 10 % p/v de acetato de sodio en ácido acético glacial. Insertar el tapón en el matraz y agitar vigorosamente durante 1 minuto. Añadir 0,5 ml de ácido fórmico, volver a colocar el tapón y agitar vigorosamente durante 1 minuto. Retirar y enjuagar el tapón, el portamuestras y las paredes del matraz con varias porciones pequeñas de agua. Hacer burbujear nitrógeno en el matraz para eliminar el oxígeno y el exceso de bromo, agregar 500 mg de yoduro de potasio, agitar por rotación moderada para disolver, agregar 3 ml de ácido sulfúrico 1 M, mezclar por rotación moderada y dejar en reposo durante 2 minutos. Valorar con tiosulfato de sodio 0,02 M (SV), agregando 3 ml de almidón cerca del punto final. Cada ml de tiosulfato de sodio 0,02 M equivale a 0,7450 mg de $C_{10}H_{11}I_2NO_3$.

PROPILPARABENO



$C_{10}H_{12}O_3$ PM: 180,2 94-13-3

Sinonimia - Nipasol.

Definición - Propilparabeno es el Éster propílico del ácido 4-hidroxibenzoico. Debe contener no menos de 98,0 por ciento y no más de 102,0 por ciento de $C_{10}H_{12}O_3$ y debe cumplir con las siguientes especificaciones.

Caracteres generales - Polvo cristalino blanco o cristales pequeños incoloros. Fácilmente soluble en alcohol y metanol; poco soluble en agua caliente; muy poco soluble en agua.

Sustancia de referencia - Propilparabeno SR-FA.

CONSERVACIÓN

En envases bien cerrados.

ENSAYOS

Identificación

A - Absorción infrarroja <460>. *En suspensión.*

B - Examinar los cromatogramas obtenidos en *Pureza Cromatográfica*. La mancha principal en el cromatograma obtenido a partir de la *Solución muestra B* debe ser similar en tamaño y valor de R_f a la mancha principal obtenida con la *Solución estándar B*.

Acidez

Debe cumplir con los requisitos cuando se ensaya según se indica en *Acidez en Metilparabeno*.

Determinación del residuo de ignición <270>

No más de 0,05 %.

Pérdida por secado <680>

Secar sobre gel de sílice durante 5 horas: no debe perder más de 0,5 % de su peso

Determinación del punto de fusión <260>

Entre 95 y 98 °C.

Impurezas orgánicas volátiles <520>

Método II.

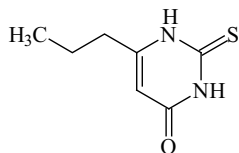
Pureza cromatográfica

Proceder según se indica en *Pureza cromatográfica en Metilparabeno*.

VALORACIÓN

Pesar exactamente alrededor de 2 g de Propilparabeno, transferir a un recipiente adecuado, agregar 20,0 ml de hidróxido de sodio 1 N (SV) y calentar a reflujo durante 1 hora. Enfriar a temperatura ambiente y enjuagar el refrigerante con agua. Titular a temperatura ambiente el exceso de hidróxido de sodio con ácido sulfúrico 1 N (SV), continuando la titulación hasta el segundo punto de inflexión y determinar el punto final potenciométricamente. Realizar una determinación con un blanco y hacer las correcciones necesarias (ver *Titulación residual en 780. Volumetría*). Cada ml de hidróxido de sodio 1 N equivale a 180,2 mg de $C_{10}H_{12}O_3$.

PROPILTIOURACILO



C₇H₁₀N₂OS

PM: 170,2

51-52-5

Definición - Propiltiouracilo es 2,3-Dihidro-6-propil-2-tioxo-4(1*H*) pirimidinona. Debe contener no menos de 98,0 por ciento y no más de 100,5 por ciento de C₇H₁₀N₂OS, calculado sobre la sustancia seca y debe cumplir con las siguientes especificaciones.

Caracteres generales - Polvo cristalino o cristales blancos o casi blancos. Muy soluble en alcohol; soluble en soluciones de hidróxidos alcalinos; muy poco soluble en agua y en éter.

Sustancia de referencia - Propiltiouracilo SR-FA.

CONSERVACIÓN

En envases inactivos.

ENSAYOS

Identificación

A - Absorción infrarroja <460>. *En fase sólida.*

B - Examinar los cromatogramas obtenidos en el ensayo para *Tiourea y sustancias relacionadas* bajo luz ultravioleta a 254 nm, antes de exponer la placa a vapores de yodo: el valor de *R_f* de la mancha principal obtenido a partir de la *Solución muestra B* debe ser similar al obtenido con la *Solución estándar A*.

C - Pesar alrededor de 20 mg de Propiltiouracilo, agregar 8 ml de bromo (SR) y agitar durante unos minutos. Calentar a ebullición hasta decoloración, dejar enfriar y filtrar. Agregar al filtrado 2 ml de solución de cloruro de bario de aproximadamente 6,1 mg por ml: se debe formar un precipitado blanco. Agregar 1 ml de solución de hidróxido de sodio de aproximadamente 8,5 mg por ml: el precipitado no debe presentar color violeta.

Determinación del punto de fusión <260>

Entre 217 y 221 °C.

Tiourea y sustancias relacionadas

Fase estacionaria - Emplear una placa para cromatografía en capa delgada (ver 100. *Cromatografía*) recubierta con gel de sílice para cromatografía con indicador de fluorescencia, de 0,25 mm de espesor.

Fase móvil - Cloroformo, 2-propanol y ácido acético glacial (50:6:0,1).

Solución muestra A - Disolver 100 mg de Propiltiouracilo en metanol y diluir a 10 ml con el mismo solvente.

Solución muestra B - Diluir 1 ml de la *Solución muestra A* a 10 ml con metanol.

Solución estándar A - Disolver 10 mg de Propiltiouracilo SR-FA en metanol y diluir a 10 ml con el mismo solvente.

Solución estándar B - Disolver 200 mg de tiourea y diluir a 100 ml con el mismo solvente. Diluir 1 ml de esta solución a 100 ml con metanol.

Solución estándar C - Diluir 1 ml de la *Solución muestra A* a 100 ml con metanol.

Procedimiento - Aplicar por separado sobre la placa 10 µl de las *Soluciones muestra A y B* y 10 µl de las *Soluciones estándar A y B*. Dejar secar las aplicaciones y desarrollar los cromatogramas hasta que el frente del solvente haya recorrido aproximadamente tres cuartas partes de la longitud de la placa. Retirar la placa de la cámara, marcar el frente del solvente, dejar secar al aire y examinar bajo luz ultravioleta a 254 nm. Exponer la placa a vapores de yodo durante 10 minutos. Cualquier mancha correspondiente a la tiourea en el cromatograma obtenido a partir de la *Solución muestra A* no debe ser más intensa que la obtenida con la *Solución estándar B* (0,05 %); y a excepción de la mancha principal y la mancha correspondiente a la *Impureza A*, ninguna mancha debe ser más intensa a la obtenida en el cromatograma con la *Solución estándar C* (1,0 %).

Límite de metales pesados <590>

Método III. Preparar la *Solución estándar* empleando *Solución estándar de plomo de 10 ppm*. El límite es 0,002 %.

Pérdida por secado <680>

Secar entre 100 y 105 °C: no debe perder más de 5 % de su peso.

Determinación del residuo de ignición <270>

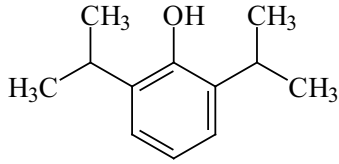
No más de 0,1 %.

VALORACIÓN

Pesar exactamente alrededor de 300 mg de Propiltiouracilo, agregar 30 ml de agua y 30 ml de hidróxido de sodio 0,1 N (SV). Calentar a ebullición y agitar hasta que la disolución sea completa. Agregar agitando 50 ml de nitrato de plata 0,1 N, mantener a ebullición suave durante 5 minutos y enfriar. Titular con hidróxido de sodio 0,1 N (SV), determinando el punto final potenciométricamente. Realizar una determinación con un blanco y hacer las correcciones necesarias (ver 780. *Volumetría*). El volumen de hidróxido de sodio 0,1 N empleado

es la suma del volumen agregado inicialmente y el volumen empleado en la valoración final. Cada ml de hidróxido de sodio 0,1 N equivale a 8,51 mg de $C_7H_{10}N_2OS$.

PROPOFOL



$C_{12}H_{18}O$

PM: 178,3

2078-54-8

Definición - Propofol es 2,6-Bis(1-metiletil)fenol. Debe contener no menos de 98,0 por ciento y no más de 102,0 por ciento de $C_{12}H_{18}O$ y debe cumplir con las siguientes especificaciones.

Caracteres generales - Líquido límpido, incoloro o ligeramente amarillo. Muy poco soluble en agua. Miscible con hexano y metanol.

Sustancias de referencia - Propofol SR-FA. Impureza J de Propofol SR-FA: 2,6-Bis(1-metiletil)-1,4-benzoquinona. Propofol para la aptitud del sistema SR-FA (contiene Impureza E y G de Propofol).

CONSERVACIÓN

En envases inactínicos de cierre perfecto, bajo atmósfera de gas inerte.

ENSAYOS

[NOTA: preparar las soluciones inmediatamente antes de ser empleadas y proteger en todo momento de la luz].

Identificación

Absorción infrarroja <460>. En película fina.

Determinación del índice de refracción <230>

Entre 1,5125 y 1,5145.

Límite de Impureza J

[NOTA: preparar todas las soluciones inmediatamente antes de su uso y protegerlas de la luz].

Sistema cromatográfico - Proceder según se indica en *Valoración*, excepto que se debe emplear un detector ultravioleta ajustado a 254 nm en lugar de a 275 nm.

Fase móvil y Aptitud del sistema - Proceder según se indica en *Valoración*.

Solución muestra - Disolver 500 mg de Propofol en hexano y diluir a 10 ml con el mismo solvente.

Solución estándar - Disolver 5 μ l de Impureza J de Propofol SR-FA (correspondiente a 5 mg) en hexano y diluir a 50 ml con el mismo solvente. Diluir 5 ml de esta solución a 100 ml con hexano.

Procedimiento - Inyectar por separado en el cromatógrafo volúmenes iguales (aproximadamente 20 μ l) de la *Solución muestra* y la *Solución estándar*. Continuar la cromatografía durante aproximadamente siete veces el tiempo de retención del propofol, registrar los cromatogramas y medir las respuestas de todos los picos: en el cromatograma obtenido a partir de la *Solución muestra* la respuesta del pico correspondiente a Impureza J de Propofol no debe ser mayor que cinco veces la respuesta del pico principal obtenido con la *Solución estándar* (0,05 %).

Sustancias relacionadas

Sistema cromatográfico, Fase móvil, Solución de resolución, Solución de aptitud del sistema y Aptitud del sistema - Proceder según se indica en *Valoración*.

Solución muestra - Pesar exactamente alrededor de 1,0 g de Propofol y transferir a un matraz aforado de 10 ml. Disolver y completar a volumen con hexano y mezclar.

Solución estándar - Transferir 1,0 ml de *Solución muestra* a un matraz aforado de 100 ml y completar a volumen con hexano. Transferir 1,0 ml de esta solución a un matraz aforado de 10 ml y completar a volumen con hexano.

Procedimiento - Inyectar por separado en el cromatógrafo volúmenes iguales (aproximadamente 10 μ l) de la *Solución muestra* y la *Solución estándar*. Continuar la cromatografía durante aproximadamente siete veces el tiempo de retención del propofol, registrar los cromatogramas y medir las respuestas de todos los picos: en el cromatograma obtenido a partir de la *Solución muestra*, cinco veces la respuesta del pico correspondiente a 2-(1-metiletoxi)-1,3-bis(1-metiletil)benceno (Impureza G) no debe ser mayor que dos veces la respuesta del pico de propofol obtenido con la *Solución estándar* (0,2 %) y 0,25 veces la respuesta del pico correspondiente a 3,3',5,5'-tetrakis(1-metiletil)bifenil-4,4'-diol (Impureza E) no debe ser mayor que 0,1 veces la respuesta del pico de propofol obtenido con la *Solución estándar* (0,01 %). A excepción del pico correspondiente a propofol y los picos correspondientes a las impurezas G y E en el cromatograma obtenido a partir de la *Solución muestra*, la respuesta de ningún pico debe ser mayor que 0,5 veces la respuesta del pico de propofol obtenido con la *Solución estándar* (0,05 %). La suma de todas las impurezas, incluyendo las Impurezas G y E, no debe ser mayor que tres veces la respuesta del pico de propofol obtenido con la *Solución estándar* (0,3 %). Ignorar cualquier pico con una respuesta menor que 0,3 veces la respuesta del pico corres-

pondiente a propofol en la *Solución estándar* (0,03 %), excepto para la Impureza E.

Límite de metales pesados <590>

Método II. No más de 10 ppm.

Pérdida por secado <680>

Secar al vacío a 60 °C durante 3 horas: no debe perder más de 0,5 % de su peso.

VALORACIÓN

Sistema cromatográfico - Emplear un equipo para cromatografía de líquidos con un detector ultravioleta ajustado a 275 nm y una columna de 20 cm × 5,0 mm con fase estacionaria constituida por gel de sílice para cromatografía de 5 µm de diámetro. El caudal debe ser aproximadamente 2,0 ml por minuto.

Fase móvil - Hexano, acetonitrilo y alcohol absoluto (990:7,5:1). Filtrar y desgasificar. Hacer los ajustes necesarios (ver *Aptitud del sistema* en 100. *Cromatografía*).

Solución de resolución - Disolver 5 µl de Propofol y 15 µl de Impureza J de Propofol SR-FA en hexano. Transferir a un matraz aforado de 50 ml y completar a volumen con hexano.

Solución de aptitud del sistema - Transferir 0,1 ml de Propofol para la aptitud del sistema SR-FA a un matraz aforado de 1 ml y completar a volumen con hexano.

Preparación muestra - Pesar exactamente alrededor de 240 mg de Propofol y transferir a un matraz aforado de 100 ml. Disolver y completar a volumen con hexano y mezclar.

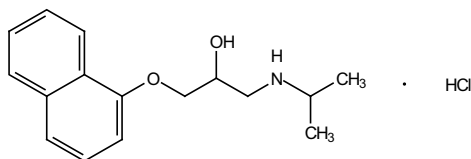
Preparación estándar - Pesar exactamente alrededor de 240 mg de Propofol SR-FA y transferir a un matraz aforado de 100 ml. Disolver y completar a volumen con hexano y mezclar.

Aptitud del sistema (ver 100. *Cromatografía*) - Cromatografiar la *Solución de resolución*, continuar la cromatografía durante aproximadamente siete veces el tiempo de retención del pico correspondiente a propofol y registrar las respuestas de los picos según se indica en *Procedimiento*: la resolución *R* entre los picos de impureza J y propofol no debe ser menor de 4,0. Cromatografiar la *Solución de aptitud del sistema* y registrar las respuestas de los picos según se indica en *Procedimiento*: los tiempos de retención relativos al propofol para 2-(1-metiletóxi)-1,3-bis(1-metiletíl)benzeno (Impureza G) y 3,3',5,5'-tetrakis(1-metiletíl)bifenil-4,4'-diol (Impureza E) deben ser aproximadamente 0,5 y 4, respectivamente.

Procedimiento - Inyectar por separado en el cromatógrafo volúmenes iguales (aproximadamente 10 µl) de la *Preparación muestra* y la *Preparación estándar*. Registrar los cromatogramas y medir las

respuestas de los picos principales. Calcular la cantidad de C₁₂H₁₈O en la porción de Propofol en ensayo.

PROPRANOLOL, CLORHIDRATO DE



$C_{16}H_{21}NO_2 \cdot HCl$ PM: 295,8 318-98-9

Definición - Clorhidrato de Propranolol es Clorhidrato de (\pm) 1-[(1-metiletil)amino]-3-(1-naftaleniloxi)-2-propanol. Debe contener no menos de 98,0 por ciento y no más de 101,5 por ciento de $C_{16}H_{21}NO_2 \cdot HCl$, calculado sobre la sustancia seca y debe cumplir con las siguientes especificaciones.

Caracteres generales - Polvo cristalino blanco o casi blanco. Soluble en agua y alcohol; poco soluble en cloroformo; prácticamente insoluble en éter.

Presenta polimorfismo.

Sustancia de referencia - Clorhidrato de Propranolol SR-FA.

CONSERVACIÓN

En envases bien cerrados.

ENSAYOS

Identificación

A - Absorción infrarroja <460>. *En suspensión.*

B - Examinar los cromatogramas obtenidos en *Valoración*. El tiempo de retención del pico principal en el cromatograma obtenido a partir de la *Preparación muestra* se debe corresponder con el obtenido con la *Preparación estándar*.

C - Debe responder a los ensayos para *Cloruro* <410>.

Determinación del punto de fusión <260>

Método I. Entre 162 y 165 °C.

Determinación de la rotación óptica <170>

Rotación específica: Entre $-1,0^\circ$ y $+1,0^\circ$.

Solución muestra: 40 mg por ml, en agua.

Pérdida por secado <680>

Secar a 105 °C durante 4 horas: no debe perder más de 0,5 % de su peso.

Determinación del residuo de ignición <270>

No más de 0,1 %.

Impurezas orgánicas volátiles <520>

Método I.

VALORACIÓN

Sistema cromatográfico - Emplear un equipo para cromatografía de líquidos con un detector ultravioleta ajustado a 290 nm y una columna de 25 cm \times 4,6 mm con fase estacionaria constituida por octilsilano químicamente unido a partículas totalmente porosas de sílice de 5 μ m de diámetro. El caudal debe ser aproximadamente 1,5 ml por minuto.

Fase móvil - Disolver 0,5 g de dodecil sulfato de sodio en 18 ml de ácido fosfórico 0,15 M, agregar 90 ml de acetonitrilo y 90 ml de metanol, diluir con agua hasta 250 ml, mezclar y filtrar. Hacer los ajustes necesarios (ver *Aptitud del sistema* en 100. *Cromatografía*).

Preparación madre del estándar - Disolver una cantidad exactamente pesada de Clorhidrato de Propranolol SR-FA en metanol para obtener una solución de aproximadamente 1 mg por ml.

Preparación estándar - Transferir 5,0 ml de la *Preparación madre del estándar* a un matraz aforado de 25 ml, completar a volumen con metanol y mezclar. Esta solución debe contener aproximadamente 0,2 mg de Clorhidrato de Propranolol SR-FA por ml.

Preparación muestra - Pesar exactamente alrededor de 50 mg de Clorhidrato de Propranolol, transferir a un matraz aforado de 50 ml, agregar 45 ml de metanol, agitar y sonicar durante 5 minutos. Completar a volumen con metanol y mezclar. Transferir 5,0 ml de esta solución a un matraz aforado de 25 ml completar a volumen con metanol y mezclar.

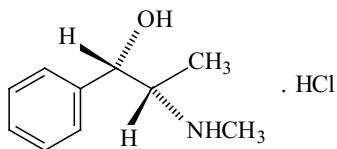
Solución de resolución - Preparar una solución de *Clorhidrato de Procainamida* en metanol de aproximadamente 0,25 mg por ml. Transferir 5 ml de esta solución a un matraz aforado de 25 ml y agregar 5 ml de la *Preparación madre del estándar*. Completar a volumen con metanol y mezclar.

Aptitud del sistema (ver 100. *Cromatografía*) - Cromatografiar la *Solución de resolución* y registrar las respuestas de los picos según se indica en *Procedimiento*: los tiempos de retención relativos deben ser aproximadamente 0,6 para procainamida y 1,0 para propranolol; la resolución *R* entre los picos de procainamida y propranolol no debe ser menor de 2,0. Cromatografiar la *Preparación estándar* y registrar las respuestas de los picos según se indica en *Procedimiento*: el factor de asimetría para el pico de propranolol no debe ser mayor de 3,0; la desviación estándar relativa para inyecciones repetidas no debe ser mayor de 2,0 %.

Procedimiento - Inyectar por separado en el cromatógrafo volúmenes iguales (aproximadamente 20 μ l) de la *Preparación estándar* y la *Preparación*

muestra, registrar los cromatogramas y medir las respuestas de los picos principales. Calcular la cantidad de $C_{16}H_{21}NO_2 \cdot HCl$ en la porción de Clorhidrato de Propranolol en ensayo.

PSEUDOEFEDRINA, CLORHIDRATO DE



$C_{10}H_{16}ClNO$ PM: 201,7 345-78-8

Definición - Clorhidrato de Pseudoefedrina es Clorhidrato de (1S, 2S)-2-(metilamino)-1-fenilpropan-1-ol. Debe contener no menos de 99,0 por ciento y no más de 101,0 por ciento de $C_{10}H_{16}ClNO$, calculado sobre la sustancia seca y debe cumplir con las siguientes especificaciones.

Caracteres generales - Cristales incoloros o polvo cristalino blanco o casi blanco. Fácilmente soluble en agua, alcohol; y moderadamente soluble en cloruro de metileno.

Sustancias de referencia - Clorhidrato de Pseudoefedrina SR-FA. Clorhidrato de Efedrina SR-FA.

CONSERVACIÓN

En envases inactivos de cierre perfecto.

ENSAYOS

Identificación

A - Absorción infrarroja <460>. *En fase sólida.*

B - Debe responder a los ensayos para *Cloruro* <410>.

Determinación de la rotación óptica <170>

Rotación específica: Entre $+61,0^\circ$ y $+62,5^\circ$, respecto a la sustancia seca.

Solución muestra: 50 mg por ml, en agua.

Determinación del punto de fusión <260>

Entre 182 y $186^\circ C$. El intervalo de fusión entre el comienzo y final del punto de fusión no debe exceder de $2^\circ C$.

Aspecto de la solución

Transferir 1,25 g de Clorhidrato de Pseudoefedrina a un matraz aforado de 25 ml, disolver en agua libre de dióxido de carbono, completar a volumen con el mismo solvente, mezclar y examinar inmediatamente: la solución debe ser límpida e incolora.

Acidez o alcalinidad

Transferir 100 mg de Clorhidrato de Pseudoefedrina a un matraz aforado de 10 ml, disolver en agua libre de dióxido de carbono, completar a volumen con

el mismo solvente y mezclar. Agregar 0,1 ml rojo de metilo (SR) y 0,1 ml de hidróxido de sodio 0,01 N: la solución debe ser amarilla. Agregar 0,2 ml de ácido clorhídrico 0,01 N (SV): la solución debe ser roja.

Sustancias relacionadas

Sistema cromatográfico - Emplear un equipo para cromatografía de líquidos con un detector ultravioleta ajustado a 257 nm y una columna de 25 cm \times 4,6 mm con fase estacionaria constituida por grupos fenilo químicamente unido a partículas porosas de sílice de 5 μm de diámetro. El caudal debe ser aproximadamente 1,0 ml por minuto.

Solución de acetato de amonio - Pesar exactamente alrededor de 11,6 g de acetato de amonio, transferir a un matraz aforado de 1 litro, disolver con agua. Ajustar, si fuera necesario, a pH 4,0 con ácido acético glacial, completar a volumen con agua y mezclar.

Fase móvil - Solución de acetato de amonio y metanol (94:6). Filtrar y desgasificar. Hacer los ajustes necesarios (ver *Aptitud del sistema* en 100. *Cromatografía*).

Solución muestra - Pesar exactamente alrededor de 50 g de Clorhidrato de Pseudoefedrina, transferir a un matraz aforado de 25 ml, disolver y completar a volumen con *Fase móvil*.

Solución estándar A - Preparar una solución de Clorhidrato de Efedrina SR-FA en *Fase móvil* de aproximadamente 0,02 mg por ml.

Solución estándar B - Transferir 1 ml de la *Solución muestra* a un matraz aforado de 200 ml y completar a volumen con *Fase móvil*.

Solución estándar C - Pesar exactamente alrededor de 10 mg de Clorhidrato de Efedrina SR-FA, transferir a un matraz aforado de 100 ml, disolver en 5 ml de *Solución muestra*, completar a volumen con *Fase móvil* y mezclar.

Aptitud del sistema (ver 100. *Cromatografía*) - Cromatografiar la *Solución estándar C* y registrar las respuestas de los picos según se indica en *Procedimiento*: la resolución *R* entre los picos de clorhidrato de efedrina y clorhidrato de pseudoefedrina no debe ser menor de 2,0, si fuera necesario reducir el contenido de metanol en la fase móvil.

Procedimiento - Inyectar por separado en el cromatógrafo volúmenes iguales (aproximadamente 20 μl) de la *Solución muestra*, la *Solución estándar A* y la *Solución estándar B*, registrar los cromatogramas y medir las respuestas de todos los picos. En el cromatograma obtenido a partir de la *Solución muestra* la respuesta del pico de clorhidrato de efedrina no debe ser mayor a la respuesta del pico principal obtenida con la *Solución estándar A* (1,0 %); ninguna otra impureza individual debe ser mayor a la respuesta del

pico principal obtenido con la *Solución Estándar B* (0,5 %); y la suma de las respuestas de todos los picos excepto el pico de clorhidrato de efedrina no debe ser mayor a dos veces la respuesta del pico principal obtenida con la *Solución estándar B* (1 %). Ignorar cualquier pico con una respuesta menor de 0,1 veces la respuesta del pico principal en el cromatograma obtenido con la *Solución estándar B* (0,05 %).

Pérdida por secado <680>

Secar a 105° C durante 4 horas: no debe perder más de 0,5 % de su peso.

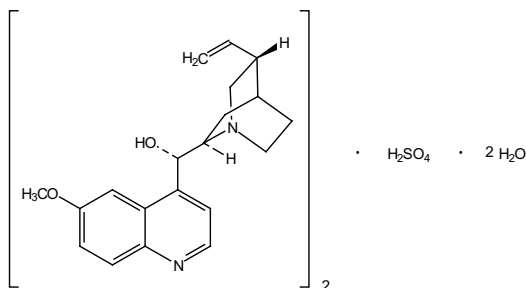
Determinación del residuo de ignición <270>

No más de 0,1 %.

VALORACIÓN

Pesar exactamente alrededor de 0,17 g de Clorhidrato de Pseudoefedrina, transferir a un erlenmeyer, disolver en 30,0 ml de etanol. Agregar 5,0 ml de ácido clorhídrico 0,01 N (SR), titular con hidróxido de sodio 0,1 N (SV) continuando la titulación hasta el segundo punto de inflexión y determinar el punto final potenciométricamente. Realizar una determinación con un blanco y hacer las correcciones necesarias (ver 780. *Volumetría*). Cada ml de hidróxido de sodio 0,1 N equivale a 20,17 mg de C₁₀H₁₆ClNO.

QUINIDINA, SULFATO DE



$(\text{C}_{20}\text{H}_{24}\text{N}_2\text{O}_2)_2 \cdot \text{H}_2\text{SO}_4 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ PM: 783,0 6591-63-5

Anhidro PM: 746,9 50-54-4

Definición - Sulfato de Quinidina es Sulfato de (9S)-6'-metoxicinchonon-9-ol, dihidrato. Debe contener no menos de 99,0 por ciento y no más de 101,0 por ciento de $\text{C}_{40}\text{H}_{50}\text{N}_4\text{O}_8\text{S}$, calculado sobre la sustancia anhidra y debe cumplir con las siguientes especificaciones.

Caracteres generales - Cristales blancos, finos, en forma de agujas o polvo blanco. Inodoro. Se oscurece por exposición a la luz. Sus soluciones son neutras o alcalinas frente al tornasol. Soluble en alcohol; moderadamente soluble en cloroformo; poco soluble en agua; insoluble en éter.

Sustancias de referencia - Sulfato de Quinidina SR-FA. Quininona SR-FA.

CONSERVACIÓN

En envases inactivos bien cerrados.

ENSAYOS

Identificación

A - Disolver 100 mg de Sulfato de Quinidina en 3 ml de ácido sulfúrico diluido y diluir a 100 ml con agua. Examinar la solución obtenida a 366 nm: debe presentar fluorescencia azul intensa, la cual debe desaparecer con el agregado de 1 ml de ácido clorhídrico.

B - Examinar los cromatogramas obtenidos en *Pureza cromatográfica*. El valor de R_f de la mancha principal en el cromatograma obtenido a partir de la *Solución muestra* se debe corresponder con el obtenido con la *Solución estándar*.

C - Una solución de Sulfato de Quinidina 1 en 50 obtenida con la ayuda de unas pocas gotas de ácido clorhídrico debe responder a los ensayos para *Sulfato* <410>.

Determinación de la rotación óptica <170>

Rotación específica: Entre $+275^\circ$ y $+290^\circ$, calculada sobre la sustancia anhidra.

Solución muestra: 20 mg por ml, en ácido clorhídrico 0,1 N.

Determinación de agua <120>

Titulación volumétrica directa. Entre 4,0 y 5,5 %.

Determinación del residuo de ignición <270>

No más de 0,1 %.

Límite de metales pesados <590>

Método II. No más de 0,001 %.

Sustancias insolubles en cloroformo - alcohol

Calentar 2 g de Sulfato de Quinidina con 15 ml de una mezcla de cloroformo y alcohol absoluto (2:1) aproximadamente a 50°C durante 10 minutos. Filtrar a través de un filtro de vidrio sinterizado, previamente pesado, aplicando vacío. Lavar el filtro con cinco porciones de 10 ml de la mezcla de cloroformo - alcohol, secar a 105°C durante 1 hora y pesar: el peso del residuo no debe ser mayor de 2 mg (0,1 %).

Límite de sulfato de dihidroquinidina

Sistema cromatográfico - Emplear un equipo para cromatografía de líquidos con un detector ultravioleta ajustado a 235 nm y una columna de 30 cm \times 3,9 mm con fase estacionaria constituida por octadecilsilano químicamente unido a partículas porosas de sílice de 3 a 10 μm de diámetro.

Solución de ácido metanosulfónico - Agregar 35,0 ml de ácido metanosulfónico a 20,0 ml de ácido acético glacial, diluir a 500 ml con agua y mezclar.

Solución de dietilamina - Disolver 10,0 ml de dietilamina en agua para obtener 100 ml.

Fase móvil - Agua, acetonitrilo, *Solución de ácido metanosulfónico* y *Solución de dietilamina* (86:10:2:2). Filtrar y desgasificar. Ajustar a pH 2,6 con *Solución de dietilamina* (ver *Aptitud del sistema* en 100. *Cromatografía*).

Solución muestra - Pesar exactamente alrededor de 20 mg de Sulfato de Quinidina, transferir a un matraz aforado de 100 ml. Disolver, completar a volumen con *Fase móvil* y mezclar.

Solución de aptitud del sistema - Pesar exactamente alrededor de 10 mg de Sulfato de Quinidina y 10 mg de clorhidrato de dihidroquinidina, transferir a un matraz aforado de 50 ml. Disolver en aproximadamente 5 ml de metanol, completar a volumen con *Fase móvil* y mezclar.

Aptitud del sistema (ver 100. *Cromatografía*)- Cromatografiar la *Solución de aptitud del sistema* según se indica en *Procedimiento*: los tiempos de retención relativos para quinidina y dihidroquinidina.

na deben ser 1 y 1,5, respectivamente; la resolución R entre quinidina y dihidroquinidina no debe ser menor de 2,5; la desviación estándar relativa para inyecciones repetidas no debe ser mayor de 2,0 %.

Procedimiento - Inyectar en el cromatógrafo aproximadamente 50 μ l de la *Solución muestra*, registrar el cromatograma y medir las respuestas de los picos. La respuesta del pico de dihidroquinidina no debe ser mayor de 20 % de quinidina.

Pureza cromatográfica

Fase estacionaria - Emplear una placa para cromatografía en capa delgada (ver 100. *Cromatografía*) recubierta con gel de sílice para cromatografía de 0,25 mm de espesor.

Fase móvil - Cloroformo, acetona y dietilamina (5:4:1).

Solución estándar - Preparar una solución de Sulfato de Quinidina SR-FA en alcohol diluido, de aproximadamente 6 mg por ml.

Solución estándar diluida - Diluir una porción de la *Solución estándar* con alcohol diluido, para obtener una solución de aproximadamente 0,06 mg por ml.

Solución de sustancias relacionadas - Preparar una solución en alcohol diluido que contenga, por cada ml, 0,05 mg de Quininona SR-FA (correspondiente a 0,06 mg del sulfato) y 0,10 mg de cinconidina (correspondiente a 0,12 mg del sulfato).

Solución muestra - Preparar una solución de Sulfato de Quinidina en alcohol diluido, de aproximadamente 6 mg por ml.

Revelador 1 - Ácido acético glacial.

Revelador 2 - Iodoplatinato de potasio (SR).

Procedimiento - Aplicar por separado sobre la placa 10 μ l de *Solución muestra*, 10 μ l de *Solución estándar*, 10 μ l de *Solución estándar diluida*, y 10 μ l de *Solución de sustancias relacionadas*. Dejar secar las aplicaciones y desarrollar los cromatogramas, en una cámara no saturada, hasta que el frente del solvente haya recorrido aproximadamente tres cuartas partes de la longitud de la placa. Retirar la placa de la cámara, marcar el frente del solvente y dejar que el solvente se evapore. Pulverizar sobre la placa con *Revelador 1* y examinar bajo luz ultravioleta a 366 nm: ninguna mancha en el cromatograma obtenido a partir de la *Solución muestra* con un valor de R_f similar a la mancha correspondiente obtenida con la *Solución de sustancias relacionadas* debe ser mayor en tamaño o intensidad que la mancha correspondiente obtenida con la *Solución de sustancias relacionadas*. A excepción de estas manchas y de las manchas obtenidas al valor de R_f del Sulfato de Quinidina y el sulfato de dihidroquinidina (las dos manchas más evidentes de la *Solución estándar*), ninguna otra mancha debe

ser mayor en tamaño o intensidad que la mancha principal obtenida con la *Solución estándar diluida*. Pulverizar sobre la placa con *Revelador 2*: ninguna mancha en el cromatograma obtenido a partir de la *Solución muestra* debe ser mayor en tamaño o intensidad que la mancha correspondiente y con un valor de R_f similar al obtenido con la *Solución de sustancias relacionadas*.

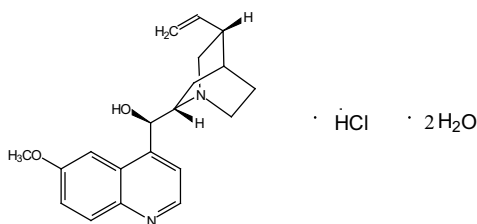
Impurezas orgánicas volátiles <520>

Método I.

VALORACIÓN

Pesar exactamente alrededor de 200 mg de Sulfato de Quinidina, disolver en 20 ml de ácido acético glacial, agregar 4 gotas de *p*-naftolbenceína (SR) y titular con ácido perclórico 0,1 N (SV) hasta punto final color verde. Realizar una determinación con un blanco y hacer las correcciones necesarias (ver 780. *Volumetría*). Cada ml de ácido perclórico 0,1 N equivale a 24,90 mg de $C_{40}H_{50}N_4O_8S$.

QUININA, CLORHIDRATO DE



$C_{20}H_{24}N_2O_2 \cdot HCl \cdot 2H_2O$ PM: 396,9 6119-47-7

Definición - Clorhidrato de Quinina es el Clorhidrato de un alcaloide obtenido a partir de la corteza de especies de Quina. Es Clorhidrato de (8 α ,9R)-6'-metoxicinconan-9-ol, dihidrato. Debe contener no menos de 99,0 por ciento y no más de 101,0 por ciento de sales de alcaloides totales, calculado como $C_{20}H_{24}N_2O_2 \cdot HCl$, sobre la sustancia anhidra y debe cumplir con las siguientes especificaciones.

Caracteres generales - Agujas finas sedosas, incoloras, a menudo se encuentran en forma de racimos. Fácilmente soluble en alcohol; soluble en agua.

Sustancia de referencia - Sulfato de Quinina SR-FA.

CONSERVACIÓN

En envases inactínicos bien cerrados.

ENSAYOS

Identificación

A - Disolver 100 mg de Clorhidrato de Quinina en 3 ml de ácido sulfúrico diluido y diluir a 100 ml con agua. Examinar la solución obtenida a 366 nm: debe presentar fluorescencia azul intensa, la cual debe desaparecer con el agregado de 1 ml de ácido clorhídrico.

B - Aplicar la siguiente técnica cromatográfica.

Fase estacionaria - Emplear una placa para cromatografía en capa delgada (ver 100. *Cromatografía*) recubierta con gel de sílice para cromatografía, de 0,25 mm de espesor.

Fase móvil - Tolueno, éter y dietilamina (40:24:10).

Solución muestra - Disolver 100 mg de Clorhidrato de Quinina en metanol y diluir hasta 10 ml con el mismo solvente.

Solución estándar - Disolver 100 mg de Sulfato de Quinina SR-FA en metanol y diluir hasta 10 ml con el mismo solvente

Revelador - Iodoplatinato (SR).

Procedimiento - Aplicar por separado sobre la placa 5 μ l de la *Solución muestra* y 5 μ l de la *Solución estándar*. Dejar secar las aplicaciones y desarrollar los cromatogramas hasta que el frente del solvente haya recorrido aproximadamente tres cuartas partes de la longitud de la placa. Retirar la placa de la cámara, marcar el frente del solvente y dejar secar bajo una corriente de aire durante 15 minutos y repetir el desarrollo. Secar la placa a 105 °C durante 30 minutos, dejar enfriar. Pulverizar sobre la placa con *Revelador*. La mancha principal en el cromatograma obtenido a partir de la *Solución muestra* debe ser similar en valor R_f , color y tamaño a la obtenida en el cromatograma con la *Solución estándar*.

C - Disolver aproximadamente 10 mg de Clorhidrato de Quinina en agua y diluir hasta 10 ml con el mismo solvente. A 5 ml de esta solución, agregar 0,2 ml de agua de bromo (SR) y 1 ml de amoníaco diluido (SR). Se debe desarrollar color verde.

Determinación de la rotación óptica <170>

Rotación específica: Entre -245° y -258°.

Solución muestra: 20 mg por ml, en ácido clorhídrico 0,1 N.

Determinación del pH <250>

Entre 6,0 y 6,8, determinado sobre una solución de aproximadamente 20 mg por ml.

Determinación del residuo de ignición <270>

No más de 0,1 %.

Límite de sulfato

Solución muestra - Disolver 1,0 g de Clorhidrato de Quinina en agua libre de dióxido de carbono y diluir hasta 50 ml con el mismo solvente.

Procedimiento - A 1,5 ml de una solución de sulfato (10 ppm) (SL), agregar 1 ml de cloruro de bario al 25 %. Agitar y dejar en reposo durante 1 minuto. Agregar 15 ml de *Solución muestra* y 0,5 ml de ácido acético. Preparar una solución control en las mismas condiciones, empleando una mezcla formada por 15 ml de solución de sulfato (10 ppm) (SL). Luego de 5 minutos, protegida de la luz, si la *Solución muestra* presenta opalescencia, ésta no debe ser más intensa que la de la solución control. El límite es 500 ppm.

Bario

A 15 ml de una solución de Clorhidrato de Quinina de aproximadamente 20 mg por ml, agregar 1 ml de ácido sulfúrico diluido (SR). Luego de 15 minutos cualquier opalescencia en la solución no debe ser más intensa que la de una mezcla de 15 ml

de una solución de Clorhidrato de Quinina de aproximadamente 20 mg por ml y 1 ml de agua.

Pérdida por secado <680>

Secar en estufa a una temperatura entre 100 y 105 °C: debe perder entre 6 y 10 % de su peso.

Otros alcaloides de la quina

Sistema cromatográfico - Emplear un equipo para cromatografía de líquidos con un detector ultravioleta ajustado a 250 nm y una columna de 25 cm × 4,6 mm con fase estacionaria constituida por octadecilsilano químicamente unido a partículas porosas de sílice de 5 a 10 µm de diámetro. El caudal debe ser aproximadamente 1,5 ml por minuto.

Fase móvil - Disolver 6,8 g de fosfato diácido de potasio y 3,0 g de hexilamina en 700 ml de agua, ajustar a pH 2,8 con ácido fosfórico diluido, agregar 60 ml de acetonitrilo y diluir a 1 litro con agua.

Solución muestra - Disolver 20 mg de Clorhidrato de Quinina en 5 ml de *Fase móvil*, calentando suavemente si fuera necesario, y diluir hasta 10 ml con *Fase móvil*.

Solución estándar A - Disolver 20 mg de Sulfato de Quinina en 5 ml de *Fase móvil*, calentando suavemente si fuera necesario, y diluir hasta 10 ml con *Fase móvil*.

Solución estándar B - Disolver 20 mg de Sulfato de Quinidina en 5 ml de *Fase móvil*.

Solución estándar C - A 1 ml de la *Solución estándar A*, agregar 1 ml de la *Solución estándar B*.

Solución estándar D - Diluir 1 ml de la *Solución estándar A* hasta 10 ml con *Fase móvil*. Diluir 1 ml de esta solución hasta 50 ml con *Fase móvil*.

Solución estándar E - Disolver 10 mg de tiourea en *Fase móvil* y diluir hasta 10 ml con el mismo solvente.

Aptitud del sistema (ver 100. Cromatografía) - Inyectar 10 µl de la *Solución estándar B* y 10 µl de *Solución estándar E*. Ajustar la concentración de acetonitrilo en la *Fase móvil*, si fuera necesario, de modo que en el cromatograma obtenido con la *Solución estándar B* el factor de capacidad del pico correspondiente a la quinidina debe ser de 3,5 a 4,5, calculando t_R a partir del pico correspondiente a la tiourea en el cromatograma obtenido con la *Solución estándar E*. Inyectar 10 µl de las *Soluciones estándar A, B, C y D*, sucesivamente. El cromatograma obtenido con la *Solución estándar A* debe presentar un pico principal correspondiente a la quinina y un pico correspondiente a la dihidroquinina: el tiempo de retención relativo a la quinina debe ser aproximadamente 1,4. El cromatograma obtenido con la *Solución estándar B* debe presentar un pico principal correspondiente a la quinidina y un pico correspondiente a la dihidroquinidina: el

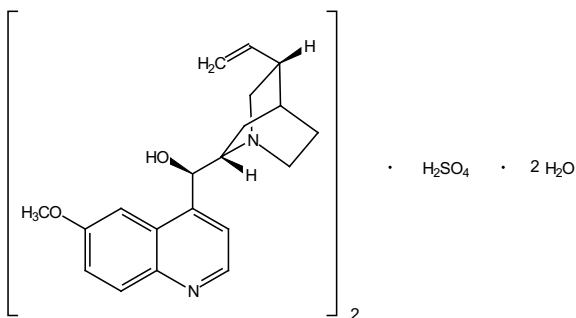
tiempo de retención relativo a la quinina debe ser de aproximadamente 1,2. El cromatograma obtenido con la *Solución estándar C* debe presentar cuatro picos correspondientes a quinina, dihidroquinina, quinidina y dihidroquinidina, los que se deben identificar comparando los tiempos de retención con los picos correspondientes en los cromatogramas obtenidos con las *Soluciones estándar A y B*. El ensayo sólo es válido si en el cromatograma obtenido con la *Solución estándar C*: la resolución R no debe ser menor de 3 entre los picos correspondientes a quinina y quinidina, y no debe ser menor de 2 entre los picos correspondientes a dihidroquinidina y quinina; el cromatograma obtenido con la *Solución estándar D* debe presentar una relación señal - ruido mayor de 4.

Procedimiento - Inyectar 10 µl de la *Solución muestra*. Desarrollar el cromatograma durante 2,5 veces el tiempo de retención del pico principal, registrar el cromatograma y medir las respuestas de los picos. Calcular la cantidad en porcentaje de sustancias relacionadas a partir de las respuesta de los picos en el cromatograma obtenido a partir de la *Solución muestra*, empleando el procedimiento de normalización e ignorar cualquier pico con una respuesta menor que la del pico en el cromatograma obtenido con la *Solución estándar D*. La cantidad de dihidroquinina debe ser menor de 10 %, la cantidad de cualquier sustancia relacionada eluída antes de la quinina debe ser menor de 5 %, y cualquier otra sustancia relacionada debe ser menor de 2,5 %.

VALORACIÓN

Pesar exactamente alrededor de 250 mg de Clorhidrato de Quinina, disolver en 50 ml de alcohol, agregar 5 ml ácido clorhídrico 0,01 M. Titular con hidróxido de sodio 0,1 N (SV), determinando el punto final potenciométricamente. Cada ml de hidróxido de sodio 0,1 N equivale a 36,09 mg de $C_{20}H_{25}ClN_2O_2$.

QUININA, SULFATO DE



(C₂₀H₂₄N₂O₂)₂ · H₂SO₄ · 2H₂O PM: 783,0 6119-70-6
Anhidro PM: 746,9 804-63-7

Definición - Sulfato de Quinina es Sulfato de (8 α ,9R)-6'-metoxicinchonan-9-ol, dihidrato. Debe contener no menos de 99,0 por ciento y no más de 101,0 por ciento de (C₂₀H₂₄N₂O₂)₂ · H₂SO₄, calculado sobre la sustancia anhidra y debe cumplir con las siguientes especificaciones.

Caracteres generales - Cristales blancos, finos, en forma de agujas, usualmente sin brillo. Inodoro. Se oscurece por exposición a la luz. Sus soluciones saturadas son neutras o alcalinas frente al tornasol. Fácilmente soluble en alcohol a 80 °C, y en una mezcla de cloroformo y alcohol absoluto (2:1); moderadamente soluble en agua a 100 °C; poco soluble en agua, alcohol y cloroformo; muy poco soluble en éter.

Sustancias de referencia - Sulfato de Quinina SR-FA. Quininona SR-FA.

CONSERVACIÓN

En envases inactivos bien cerrados.

ENSAYOS

Identificación

A - Proceder según se indica en ensayo de *Identificación A* para *Sulfato de Quinidina*.

B - Proceder según se indica en ensayo de *Identificación B* para *Sulfato de Quinidina*.

C - Proceder según se indica en ensayo de *Identificación C* para *Sulfato de Quinidina*.

Determinación de la rotación óptica <170>

Rotación específica: Entre -237° y -245°.

Solución muestra: 20 mg por ml, en ácido clorhídrico 0,1 N.

Determinación de agua <120>

Titulación volumétrica directa. Entre 4,0 y 5,5 %.

Determinación del residuo de ignición <270>

No más de 0,1 %.

Límite de metales pesados <590>

Método II. No más de 0,001 %.

Sustancias insolubles en cloroformo-alcohol

Proceder según se indica en ensayo de *Sustancias insolubles en cloroformo-alcohol* para *Sulfato de Quinidina*.

Límite de sulfato de dihidroquinina

Sistema cromatográfico, Solución de ácido metanosulfónico, Solución de dietilamina y Fase móvil - Proceder según en *Límite de sulfato de dihidroquinina* para *Sulfato de Quinidina*.

Solución muestra - Pesar exactamente alrededor de 20 mg de Sulfato de Quinina, transferir a un matraz aforado de 100 ml. Disolver, completar a volumen con *Fase móvil* y mezclar.

Solución de aptitud del sistema - Pesar exactamente alrededor de 10 mg de Sulfato de Quinina y 10 mg de dihidroquinina y transferir a un matraz aforado de 50 ml. Disolver en aproximadamente 5 ml de metanol, completar a volumen con *Fase móvil* y mezclar.

Aptitud del sistema (ver 100. *Cromatografía*) - Cromatografiar la *Solución de aptitud del sistema* según se indica en *Procedimiento*: los tiempos de retención relativos para quinina y dihidroquinina deben ser aproximadamente 1 y 1,5 respectivamente; la resolución *R* entre los picos de quinina y dihidroquinina no debe ser menor de 1,2; la desviación estándar relativa para inyecciones repetidas no debe ser mayor de 2,0 %.

Procedimiento - Inyectar aproximadamente 50 μ l de la *Solución muestra*, registrar el cromatograma y medir las respuestas de los picos. La respuesta del pico de dihidroquinina no debe ser mayor al 10 % de quinina.

Pureza cromatográfica

Fase estacionaria, Fase móvil, Solución de sustancias relacionadas, Revelador 1 y Revelador 2 - Proceder según se indica en *Pureza cromatográfica* para *Sulfato de Quinidina*.

Solución estándar - Preparar una solución de Sulfato de Quinina SR-FA en alcohol diluido, de aproximadamente 6 mg por ml.

Solución estándar diluida - Diluir una porción de *Solución estándar* con alcohol diluido para obtener una solución de aproximadamente 0,06 mg por ml.

Solución muestra - Preparar una solución de Sulfato de Quinina en alcohol diluido, de aproximadamente 6 mg por ml.

Procedimiento - Aplicar por separado sobre la placa 10 μ l de *Solución muestra*, 10 μ l de *Solución estándar*, 10 μ l de *Solución estándar diluida* y 10 μ l de *Solución de sustancias relacionadas*. Dejar secar las aplicaciones y desarrollar los cromatogramas en una cámara no saturada hasta que el frente del solvente haya recorrido aproximadamente tres cuartas partes de la longitud de la placa. Retirar la placa de la cámara, marcar el frente del solvente y dejar que el solvente se evapore. Pulverizar sobre la placa con *Revelador 1* y examinar bajo luz ultravioleta a 366 nm: ninguna mancha en el cromatograma obtenido a partir de la *Solución muestra* con un valor de R_f similar a la mancha correspondiente obtenida con la *Solución de sustancias relacionadas* debe ser mayor en tamaño o intensidad que la mancha correspondiente obtenida con la *Solución de sustancias relacionadas*. A excepción de estas manchas y de la mancha obtenida al valor de R_f del Sulfato de quinina en el cromatograma obtenido a partir de la *Solución muestra*, ninguna otra mancha debe ser mayor en tamaño o intensidad que la mancha obtenida con la *Solución estándar diluida*. Pulverizar sobre la placa con *Revelador 2*: ninguna mancha en el cromatograma obtenido a partir de la *Solución muestra* debe ser mayor en tamaño o intensidad que la mancha correspondiente y con un valor de R_f similar al obtenido con la *Solución de sustancias relacionadas*.

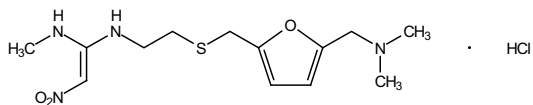
Impurezas orgánicas volátiles <520>

Método II.

VALORACIÓN

Pesar exactamente alrededor de 200 mg de Sulfato de Quinina y proceder según se indica en *Valoración* para Sulfato de *Quinidina*.

RANITIDINA, CLORHIDRATO DE



$C_{13}H_{22}N_4O_3S \cdot HCl$ PM: 350,9 66357-59-3

Definición - Clorhidrato de Ranitidina es Monoclorhidrato de *N*-[2-[[[5-[(dimetilamino)metil]-2-furanil]metil]tio]etil]-*N'*-metil-2-nitro-1,1-etenodiamina. Debe contener no menos de 97,5 y no más de 102,0 por ciento de $C_{13}H_{22}N_4O_3S \cdot HCl$, calculado sobre la sustancia seca y debe cumplir con las siguientes especificaciones.

Caracteres generales - Polvo cristalino blanco a amarillo pálido. Sensible a la luz y a la humedad. Funde aproximadamente a 140 °C, con descomposición. Muy soluble en agua; moderadamente soluble en alcohol.

Presenta polimorfismo.

Sustancias de referencia - Clorhidrato de Ranitidina SR-FA. Mezcla de resolución de Ranitidina SR-FA (contiene Clorhidrato de Ranitidina y cuatro impurezas relacionadas: hemifumarato de ranitidina amino alcohol, hemifumarato de ranitidina diamina, ranitidina *N*-óxido y complejo nitroacetamida de ranitidina).

CONSERVACIÓN

En envases inactivos de cierre perfecto.

ENSAYOS

Identificación

A - Absorción infrarroja <460>. *En suspensión*.

B - Absorción ultravioleta <470>

Solvente: agua.

Concentración: 10 µg por ml.

Las absorptividades a 229 nm y 315 nm, calculadas sobre la sustancia seca, no deben diferir en más de 3,0 %.

C - Una solución de Clorhidrato de Ranitidina debe responder a los ensayos para *Cloruro* <410>.

Determinación del pH <250>

Entre 4,5 y 6,0; determinado sobre una solución al 1 %.

Determinación del residuo de ignición <270>

No más de 0,1 %.

Pureza cromatográfica

Sistema cromatográfico, Solución reguladora de fosfato, Solución A, Solución B, Fase móvil, Diluyente, Solución de resolución y Aptitud del sistema - Proceder según se indica en *Valoración*.

Solución muestra - Emplear la *Preparación muestra* obtenida en *Valoración*.

Procedimiento - Inyectar en el cromatógrafo aproximadamente 10 µl de la *Solución muestra*, registrar los cromatogramas y medir las respuestas de todos los picos. Identificar los picos que pudieran aparecer de acuerdo a los tiempos de retención relativos indicados en la siguiente tabla:

Nombre	Tiempo de Retención Relativo
Nitroacetamida de ranitidina simple (<i>N</i> -Metil-2-nitroacetamida)	0,14
Ranitidina oxima (3-Metilamino-5,6,dihidro-2 <i>H</i> -1,4-tiazin-2-ona oxima)	0,21
Hemifumarato de ranitidina amino alcohol [5-[(dimetilamino)metil]furan-2-il]metanol	0,45
Hemifumarato de ranitidina diamina (impureza A: 5-[[2-Aminoetil]tio]metil]- <i>N</i> , <i>N</i> -dimetil-2-furanmetanamina)	0,57
Ranitidina <i>S</i> -óxido (impureza C: <i>N</i> -[2-[[5-[(dimetilamino)metil]-2-furanil]metil]sulfinil]etil]- <i>N'</i> -metil-2-nitro-1,1-etendiamina)	0,64
Ranitidina <i>N</i> -óxido (<i>N,N</i> - dimetil(5-[[2-((1-metilamino-2-nitroetenil]amino]etil]sulfanil]metil]furan-2-il)metanamina <i>N</i> -óxido)	0,72
Complejo nitroacetamida de ranitidina (<i>N</i> -[2-[[5-[(dimetilamino)metil]furan-2-il]metil]sulfanil]etil]-2-nitroacetamida)	0,84
Formaldehído de ranitidina aducto (2,2'-metilen bis [<i>N</i> -[2-[[5-[(dimetilamino)metil]furan-2-il]metil]sulfanil]etil]- <i>N'</i> -metil-2-nitroeten-1,1-diamino)	1,36
Ranitidina <i>bis</i> -compuesto (impureza B: <i>N</i> , <i>N'</i> -bis[2-[[5-[(dimetilamino)metil]-2-furanil]metil]tio]etil]-2-nitro-1,1 etendiamina)	1,75

Calcular el porcentaje de cada impureza con respecto al pico principal en la porción de Clorhidrato de Ranitidina en ensayo: no debe contener más de 0,3 % de ranitidina *bis*-compuesto; no más de 0,1 % de cualquier otra impureza y no más de 1,0 % de impurezas totales.

Pérdida por secado <680>

Secar al vacío a 60 °C durante 3 horas: no debe perder más de 0,75 % de su peso.

Impurezas orgánicas volátiles <520>

Método II.

VALORACIÓN

Sistema cromatográfico - Emplear un equipo para cromatografía de líquidos con un detector ultravioleta ajustado a 230 nm y una columna de 10 cm × 4,6 mm con fase estacionaria constituida por octadecilsilano químicamente unido a partículas porosas de sílice de 3,5 µm de diámetro. Mantener la columna a 35 °C. El caudal debe ser aproximadamente 1,5 ml por minuto. Programar el cromatógrafo del siguiente modo:

Tiempo (minutos)	Solución A (%)	Solución B (%)	Etapas
0-10	100→0	0→100	Gradiente lineal
10-15	0	100	Isocrático
15-16	0→100	100→0	Gradiente lineal
16-20	100	0	Reequilibración

Solución reguladora de fosfato - Transferir 6,8 ml de ácido fosfórico a un matraz aforado de 2,0 litros conteniendo 1,9 litros de agua y mezclar. Agregar 8,6 ml de solución de hidróxido de sodio al 50 % y completar a volumen con agua. Ajustar a pH 7,1 con solución de hidróxido de sodio al 50 % o ácido fosfórico si fuera necesario y filtrar.

Solución A - *Solución reguladora de fosfato* y acetonitrilo (98:2).

Solución B - *Solución reguladora de fosfato* y acetonitrilo (78:22).

Fase móvil - Emplear mezclas variables de *Solución A* y *Solución B* según se indica en *Sistema cromatográfico*. Hacer los ajustes necesarios (ver *Aptitud del sistema* en 100. *Cromatografía*).

Diluyente - Emplear *Solución A*.

Solución de resolución - Pesar exactamente alrededor de 1,3 mg de Mezcla de resolución de Ranitidina SR-FA, transferir a un matraz aforado de 10 ml, disolver y completar a volumen con *Diluyente*.

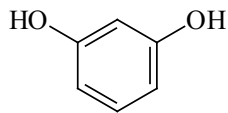
Preparación estándar - Disolver una cantidad exactamente pesada de Clorhidrato de Ranitidina SR-FA en *Diluyente* para obtener una solución de aproximadamente 0,125 mg por ml.

Preparación muestra - Pesar exactamente alrededor de 25 mg de Clorhidrato de Ranitidina, transferir a un matraz aforado de 200 ml, disolver en *Diluyente*, completar a volumen con el mismo solvente y mezclar.

Aptitud del sistema (ver 100. *Cromatografía*) - Cromatografiar la *Solución de resolución* registrar las respuestas de todos los picos según se indica en *Procedimiento*: la resolución *R* entre los picos con tiempos de retención relativos a ranitidina de 0,72 y 0,84 correspondientes a ranitidina *N*-óxido y complejo nitroacetamida de ranitidina, respectivamente, no debe ser menor de 1,5. Cromatografiar la *Preparación estándar* y registrar las respuestas de los picos según se indica en *Procedimiento*: la desviación estándar relativa para inyecciones repetidas no debe ser mayor de 1,0 %.

Procedimiento - Inyectar por separado en el cromatógrafo volúmenes iguales (aproximadamente 10 µl) de la *Preparación estándar* y la *Preparación muestra*, registrar los cromatogramas y medir las respuestas de los picos principales. Calcular la cantidad de C₁₃H₂₂N₄O₃S · HCl en la porción de Clorhidrato de Ranitidina en ensayo.

RESORCINOL



C₆H₆O₂

PM: 110,1

108-46-3

Definición - Resorcinol es 1,3 Bencenodiol. Debe contener no menos de 98,5 por ciento y no más de 101,0 de C₆H₆O₂, calculado sobre la sustancia seca y debe cumplir con las siguientes especificaciones.

Caracteres generales - Polvo cristalino o cristales incoloros o de color gris-rosáceo pálido, con olor característico. Se torna color rosado al exponerse a la luz y al aire. Muy soluble en alcohol y agua; fácilmente soluble en éter.

Presenta polimorfismo.

Sustancia de referencia - Resorcinol SR-FA.

CONSERVACIÓN

En envases inactivos.

ENSAYOS

Identificación

A - Absorción infrarroja <460>. *En fase sólida*. [NOTA: si fuera necesario recrystalizar, disolver los residuos en alcohol absoluto].

B - Disolver 100 mg de Resorcinol en 1 ml de agua. Agregar 1 ml de una solución de hidróxido de sodio al 42 % p/v y 0,1 ml de cloroformo, calentar y dejar enfriar. Se debe desarrollar una intensa coloración rojo-carmesí, que vira al amarillo pálido frente a un ligero exceso de ácido clorhídrico.

C - Mezclar 10 mg de Resorcinol con 10 mg de biftalato de potasio, ambos finamente pulverizados. Calentar sobre una llama abierta hasta que aparezca color amarillo-anaranjado. Enfriar, agregar 1 ml de solución de hidróxido de sodio al 8,5 % p/v y 10 ml de agua y agitar hasta disolución: debe presentar fluorescencia verde intensa.

Determinación del punto de fusión <260>

Entre 109 y 112 °C.

Acidez o alcalinidad

Disolver 2,5 g de Resorcinol en agua libre de dióxido de carbono y diluir a 25 ml con el mismo solvente. A 10 ml de esta solución, agregar 0,05 ml de azul de bromofenol (SR1). No deben consumirse más de 0,05 ml de ácido clorhídrico 0,1 N o de hidróxido de sodio 0,1 N para virar el color del indicador.

Sustancias relacionadas

Fase estacionaria - Emplear una placa para cromatografía en capa delgada (ver 100. *Cromatografía*) recubierta con gel de sílice para cromatografía, de 0,25 mm de espesor.

Fase móvil - Hexano y acetato de etilo (60:40).

Solución muestra - Disolver 500 mg de Resorcinol en metanol y diluir a 10 ml con el mismo solvente.

Solución estándar - Diluir 0,1 ml de *Solución muestra* a 20 ml con metanol.

Procedimiento - Aplicar por separado sobre la placa 2 µl de la *Solución muestra* y 2 µl de la *Solución estándar*, dejar secar las aplicaciones y desarrollar los cromatogramas hasta que el frente del solvente haya recorrido aproximadamente tres cuartas partes de la longitud de la placa. Retirar la placa de la cámara, marcar el frente del solvente, dejar secar al aire durante 15 minutos y exponerla a vapores de yodo: a excepción de la mancha principal en el cromatograma obtenido a partir de la *Solución muestra*, ninguna mancha debe ser más intensa que la mancha obtenida con la *Solución estándar* (0,5 %).

Pirocatecol

Disolver 2,5 g de Resorcinol en agua libre de dióxido de carbono y diluir a 25 ml con el mismo solvente. A 2 ml de esta solución, agregar 1 ml de molibdato de amonio (SR1) y mezclar. Cualquier color amarillo en la solución no debe ser más intenso que el de una solución de comparación preparada simultáneamente y en las mismas condiciones a partir de 2 ml de una solución de pirocatecol al 0,01 %.

Determinación del residuo de ignición <270>

No más de 0,1 %.

Fenol

Calentar suavemente una solución de Resorcinol 1 en 20: no debe percibirse olor a fenol.

Impurezas orgánicas volátiles <520>

Método II.

Pérdida por secado <680>

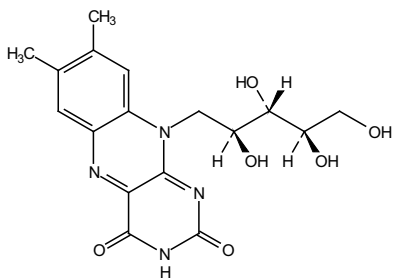
Secar en un desecador sobre gel de sílice durante 4 horas: no debe perder más de 1,0 % de su peso, determinado sobre la sustancia pulverizada.

VALORACIÓN

Pesar exactamente alrededor de 500 mg de Resorcinol, disolver en agua y diluir a 250 ml con el mismo solvente. Transferir 25 ml de esta solución a un matraz de vidrio con tapón esmerilado, agregar 1,0 g de bromuro de potasio, 50 ml de bromato de potasio 0,0167 M, 15 ml de cloroformo y 15 ml de

ácido clorhídrico 70 %. Tapar el matraz, agitar y dejar en reposo en la oscuridad durante 15 minutos, agitando ocasionalmente. Agregar 10 ml de una solución de yoduro de potasio 10 %, agitar y dejar en reposo durante 5 minutos. Titular con tiosulfato de sodio 0,1 N, empleando 1 ml de almidón (SR) como indicador. Realizar una determinación con un blanco y hacer las correcciones necesarias (ver 780. *Volumetría*). Cada ml de bromato de potasio 0,0167 M equivale a 1,835 mg de $C_6H_6O_2$.

RIBOFLAVINA



$C_{17}H_{20}N_4O_6$

PM: 376,4

83-88-5

Sinonimia - Vitamina B₂.

Definición - Riboflavina es 7,8-dimetil-10-(D-ribo-2,3,4,5-tetrahidroxipentil) isoalloxazino. Debe contener no menos de 98,0 por ciento y no más de 102,0 por ciento de $C_{17}H_{20}N_4O_6$, calculado sobre la sustancia seca y debe cumplir con las siguientes especificaciones.

Caracteres generales - Polvo cristalino amarillo a amarillo anaranjado. Funde aproximadamente a 280 °C. Una solución saturada es neutra frente al tornasol. Cuando está seca, no es afectada apreciablemente por la luz difusa, pero cuando está en solución, se deteriora rápidamente en presencia de luz, especialmente en soluciones alcalinas. Soluble en soluciones de álcalis diluidos; muy poco soluble en agua, alcohol y en solución isotónica de cloruro de sodio; insoluble en éter y cloroformo.

Presenta polimorfismo.

Sustancia de referencia - Riboflavina SR-FA.

CONSERVACIÓN

En envases inactivos de cierre perfecto.

ENSAYOS

Identificación

Una solución de aproximadamente 1 mg de Riboflavina en 100 ml de agua, es de color amarillo verdoso pálido por la luz transmitida y tiene una fluorescencia verde amarillenta intensa que desaparece por el agregado de ácidos inorgánicos o álcalis.

Determinación de la rotación óptica <170>

Rotación específica: Entre +56,5° y +59,5°.

Solución muestra: 5 mg por ml, en ácido clorhídrico.

Determinación del residuo de ignición <270>

No más de 0,3 %.

Límite de lumiflavina

Cloroformo libre de alcohol - Agitar 20 ml de cloroformo con 20 ml de agua durante 3 minutos,

extraer la capa clorofórmica y lavar dos veces más con porciones de 20 ml de agua. Luego filtrar el cloroformo a través de un papel de filtro seco, agitar durante 5 minutos con 5 g de sulfato de sodio anhidro, dejar reposar la mezcla durante 2 horas y filtrar [NOTA: preparar el cloroformo libre de alcohol inmediatamente antes de su uso].

Procedimiento - Agitar 25 mg de Riboflavina con 10 ml de *Cloroformo libre de alcohol* durante 5 minutos y filtrar: la absorbancia del filtrado, determinada en celdas de 1 cm, a una longitud de onda de 440 nm, con un espectrofotómetro apropiado, empleando *Cloroformo libre de alcohol* como blanco. El límite es 0,025.

Pérdida por secado <680>

Secar aproximadamente 500 mg de Riboflavina a 105 °C durante 2 horas: no debe perder más de 1,5 % de su peso.

Impurezas orgánicas volátiles <520>

Método II.

VALORACIÓN

[NOTA: realizar todo el procedimiento sin exposición a la luz, empleando material de vidrio inactivo].

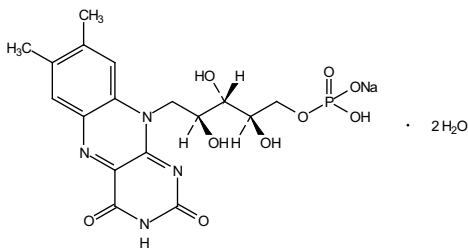
Preparación muestra - Pesar exactamente alrededor de 50 mg de Riboflavina, transferir a un matraz aforado de 1.000 ml con aproximadamente 50 ml de agua. Agregar 5 ml de ácido acético 6 N y agua suficiente para obtener aproximadamente 800 ml. Calentar en un baño de vapor, protegido de la luz, con agitación frecuente hasta disolver. Enfriar aproximadamente a 25 °C, diluir a volumen con agua y mezclar. Diluir esta solución con agua cuantitativamente y en etapas hasta obtener una concentración apropiada para la sensibilidad operativa del fluorómetro empleado.

Preparación estándar - Proceder según se indicó para la *Preparación muestra* sobre una cantidad exactamente pesada de Riboflavina SR-FA.

Procedimiento - Medir la intensidad de fluorescencia de la *Preparación estándar* en un fluorómetro a 530 nm (se prefiere una longitud de onda de excitación de aproximadamente 444 nm). Luego de la lectura, agregar inmediatamente a la solución alrededor de 10 mg de hidrosulfito de sodio, agitar con varilla de vidrio hasta disolución y medir inmediatamente la fluorescencia. La diferencia entre las dos lecturas representa la intensidad de fluorescencia de la *Preparación estándar*. En forma similar, medir la intensidad de la fluorescencia de la *Preparación muestra* a 530 nm, antes y después de agregar 10 mg de hidrosulfito de sodio. Calcular la cantidad de $C_{17}H_{20}N_4O_6$ en la porción de Riboflavina en ensayo, a partir de los valores corregidos de

fluorescencia obtenidos para la *Preparación muestra* y la *Preparación estándar*, respectivamente.

RIBOFLAVINA, 5'-FOSFATO SÓDICO DE



$C_{17}H_{20}N_4NaO_9P \cdot 2H_2O$ PM: 514,4

Anhidro PM: 478,3 130-40-5

Definición - Riboflavina es 5'-(fosfato dihidrógeno), sal monosódica, dihidrato. Debe contener no menos de 73,0 por ciento y no más de 79,0 por ciento de riboflavina ($C_{17}H_{20}N_4O_6$), calculado sobre la sustancia seca y debe cumplir con las siguientes especificaciones.

Caracteres generales - Polvo fino cristalino de color amarillo anaranjado. Higroscópico. Moderadamente soluble en agua. Estable a la luz difusa cuando está seco, pero en solución la luz induce rápidamente su degradación.

Sustancias de referencia - Riboflavina SR-FA. 5'-Fosfato Sódico de Riboflavina SR-FA.

CONSERVACIÓN

En envases inactivos de cierre perfecto.

ENSAYOS

Identificación

A - Disolver 1 mg de 5'-Fosfato Sódico de Riboflavina en 100 ml de agua: la solución es de color amarillo verdoso pálido a la luz transmitida y presenta fluorescencia verde amarillenta intensa bajo luz ultravioleta de 375 nm que desaparece con el agregado de ácidos o álcalis inorgánicos.

B - A 0,5 g de 5'-Fosfato Sódico de Riboflavina agregar 10 ml de ácido nítrico, evaporar la mezcla en un baño de agua a sequedad, someter a ignición el residuo hasta eliminar el residuo carbonoso, disolver el residuo en 5 ml de agua, filtrar: el filtrado así obtenido responde a los ensayos para *Sodio* <410> y para *Fosfato* <410>.

Determinación de la rotación óptica <170>

Rotación específica: Entre $+37,0^\circ$ y $+42,0^\circ$, determinado dentro de los 15 minutos.

Solución muestra: 15 mg por ml, en ácido clorhídrico 5 N.

Determinación del pH <250>

Entre 5,0 y 6,5, determinado sobre una solución al 1 %.

Determinación del residuo de ignición <270>

No más del 25,0 %.

Límite de fosfato libre

Solución de molibdato ácido - Diluir 25 ml de solución de molibdato de amonio 7 en 100 con agua a 200 ml. Agregar lentamente a esta dilución 25 ml de ácido sulfúrico 7,5 N y mezclar.

Solución de sulfato ferroso - Preparar una solución 1 en 10 de sulfato ferroso en ácido sulfúrico 0,15 N. [NOTA: preparar esta solución en el momento de su uso].

Solución estándar - Preparar una solución en agua de aproximadamente 44,0 μ g de fosfato monobásico de potasio por cada ml.

Solución muestra - Transferir 300 mg de 5'-Fosfato Sódico de Riboflavina a un matraz aforado de 100 ml, disolver, completar a volumen con agua y mezclar.

Procedimiento - Transferir 10,0 ml de la *Solución estándar* y 10,0 ml de la *Solución muestra* a sendos erlenmeyers de 50 ml, agregar 10,0 ml de *Solución de molibdato ácido* y 5,0 ml de la *Solución de sulfato ferroso* a cada erlenmeyer y mezclar. Determinar en sucesión inmediata las absorbancias de las soluciones, en celdas de 1 cm, a la longitud de onda de máxima absorción, aproximadamente 700 nm, con un espectrofotómetro apropiado, empleando una mezcla de 10,0 ml de agua, 10,0 ml de *Solución de molibdato ácido* y 5,0 ml de *Solución de sulfato ferroso* como blanco: la absorbancia de la solución obtenida a partir de la *Solución muestra* no debe ser mayor que la absorbancia de la solución obtenida a partir de la *Solución estándar* (1 %).

Sustancias relacionadas

[NOTA: realizar este ensayo de manera que todas las soluciones estén protegidas de la luz actínica, empleando preferentemente material de vidrio inactivo.]

Sistema cromatográfico - Emplear un equipo para cromatografía de líquidos con un detector ultravioleta ajustado a 266 nm y una columna de 25 cm \times 4,6 mm con fase estacionaria constituida por octadecilsilano químicamente unido a partículas porosas de sílice de 5 μ m de diámetro. El caudal debe ser aproximadamente 2,0 ml por minuto.

Fase móvil - Preparar una mezcla de 850 ml de fosfato monobásico de potasio 0,054 M con 150 ml de metanol. Filtrar y desgasificar. Hacer los ajustes necesarios (ver *Aptitud del sistema* en 100. *Cromatografía*).

Solución estándar A - Pesar alrededor de 60 mg de Riboflavina SR-FA, transferir a un matraz aforado de 250 ml, disolver cuidadosamente en 1 ml de ácido clorhídrico, completar a volumen con agua y mezclar. Transferir 4 ml a un matraz aforado de 100 ml, completar a volumen con *Fase móvil* y mezclar.

Solución estándar B - Pesar alrededor de 100 mg de 5'-Fosfato Sódico de Riboflavina SR-FA, transferir a un matraz aforado de 100 ml, disolver en 50 ml de agua, completar a volumen con *Fase móvil* y mezclar. Transferir 8 ml a un matraz aforado de 50 ml, completar a volumen con *Fase móvil* y mezclar.

Solución muestra - Pesar exactamente alrededor de 100 mg de 5'-Fosfato Sódico de Riboflavina, transferir a un matraz aforado de 100 ml, disolver en 50 ml de agua, completar a volumen con *Fase móvil* y mezclar. Transferir 8 ml de esta solución a un matraz aforado de 50 ml, completar a volumen con *Fase móvil* y mezclar.

Aptitud del sistema - Cromatografiar la *Solución estándar B* y registrar las respuestas de los picos. Continuar la cromatografía durante dos veces el tiempo de retención de 5'-monofosfato de riboflavina. Los tiempos de retención relativos de los restantes componentes a 5'-monofosfato de riboflavina deben ser aproximadamente:

<i>Sustancia relacionada</i>	<i>Tiempo de retención relativo</i>
3'4'-Difosfato de riboflavina	0,2
3'5'-Difosfato de riboflavina	0,3
4'5'-Difosfato de riboflavina	0,5
3'-Monofosfato de riboflavina	0,7
4'-Monofosfato de riboflavina	0,9
5'-Monofosfato de riboflavina	1,0
Riboflavina	1,6

La resolución *R* entre los picos de 4'-monofosfato de riboflavina y de 5'-monofosfato de riboflavina no debe ser menor de 1,5; y la desviación estándar relativa para inyecciones repetidas no debe ser mayor de 1,5 %.

Procedimiento - Inyectar por separado en el cromatógrafo volúmenes iguales (aproximadamente 100 µl) de la *Solución estándar A*, la *Solución muestra* y la *Solución estándar B*. El tiempo de retención de 5'-monofosfato de riboflavina es aproximadamente de 20 minutos. Calcular el porcentaje de riboflavina libre y de riboflavina en forma de difosfatos de riboflavina, a partir de las respuestas de los picos en los cromatogramas obtenidos con la *Solución muestra* y la cantidad de riboflavina en la *Solución estándar A*. El contenido de riboflavina libre no debe ser mayor de 6,0 % y el contenido de riboflavina en forma de difosfatos de

riboflavina no debe ser mayor de 6,0 %, ambos calculados con respecto a la sustancia seca.

Límite de lumiflavina

Agitar 20 ml de cloroformo con 20 ml de agua durante 3 minutos, extraer la capa clorofórmica y lavar dos veces más con porciones de 20 ml de agua. Finalmente filtrar el cloroformo a través de un papel de filtro seco, agitarlo durante 5 minutos con 5 g de sulfato de sodio anhidro pulverizado, dejar reposar la mezcla durante 2 horas y decantar o filtrar el cloroformo transparente. [NOTA: preparar el cloroformo libre de alcohol inmediatamente antes de usar.]

Procedimiento - Agitar 35 mg de 5'-Fosfato Sódico de Riboflavina con 10 ml del cloroformo libre de alcohol durante 5 minutos y filtrar: la absorbancia del filtrado obtenido, determinada en celdas de 1 cm a una longitud de onda de 440 nm, con un espectrofotómetro apropiado, empleando cloroformo libre de alcohol como blanco, no debe ser mayor de 0,025.

Pérdida por secado <680>

Secar al vacío sobre pentóxido de fósforo a 100 °C durante 5 horas: no debe perder más de 7,5 % de su peso.

Impurezas orgánicas volátiles <520>

Método II.

VALORACIÓN

[NOTA: realizar este ensayo de manera que todas las soluciones estén protegidas de la luz actínica, empleando preferentemente material de vidrio inactivo].

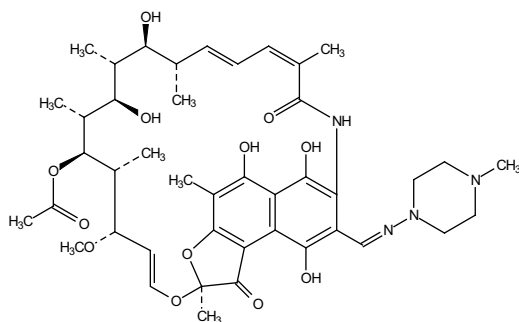
Preparación estándar - Pesar exactamente alrededor de 35 mg de Riboflavina SR-FA, transferir a un erlenmeyer de 250 ml, agregar 20 ml de piridina y 75 ml de agua y disolver agitando. Transferir la solución a un matraz aforado de 1.000 ml, diluir a volumen con agua y mezclar. Transferir 10,0 ml de esta solución a un segundo matraz aforado de 1.000 ml, agregar ácido sulfúrico 0,1 N suficiente (aproximadamente 4 ml) hasta alcanzar un pH entre 5,9 y 6,1; completar a volumen con agua y mezclar para obtener una solución de 0,35 µg de riboflavina por ml.

Preparación muestra - Pesar exactamente alrededor de 50 mg de 5'-Fosfato Sódico de Riboflavina, transferir a un erlenmeyer de 250 ml, agregar 20 ml de piridina y 75 ml de agua y disolver con agitación. Transferir la solución a un matraz aforado de 1.000 ml, completar a volumen con agua y mezclar. Transferir 10,0 ml de esta solución a un segundo matraz aforado de 1.000 ml, agregar ácido sulfúrico 0,1 N suficiente (aproximadamente 4 ml) hasta

alcanzar un pH final entre 5,9 y 6,1; completar a volumen con agua y mezclar.

Procedimiento - Con un fluorómetro apropiado, determinar las máximas intensidades de fluorescencia aproximadamente a 530 nm, empleando una longitud de onda de excitación de aproximadamente 440 nm. Calcular la cantidad de $C_{17}H_{20}N_4O_6$ (riboflavina) en la porción de 5'-Fosfato Sódico de Riboflavina en ensayo, a partir de las máximas intensidades de fluorescencia obtenidas con la *Preparación estándar* y la *Preparación muestra*.

RIFAMPICINA



C₄₃H₅₈N₄O₁₂

PM: 822,9

13292-46-1

Definición - Rifampicina es 3-[[[(4-Metil-1-piperazinil)imino]metil]-rifamicina. Debe contener no menos de 95,0 por ciento y no más de 103,0 por ciento de C₄₃H₅₈N₄O₁₂, calculado sobre la sustancia seca y debe cumplir con las siguientes especificaciones.

Caracteres generales - Polvo cristalino rojopardusco o pardo-rojizo. Fácilmente soluble en cloroformo; soluble en acetato de etilo y metanol; muy poco soluble en agua.

Presenta polimorfismo.

Sustancias de referencia - Rifampicina SR-FA. Quinona de Rifampicina SR-FA.

CONSERVACIÓN

En envases inactivos de cierre perfecto, en un sitio fresco.

ENSAYOS

Identificación

Absorción Infrarroja <460>. *En suspensión.*

Cristalinidad - Colocar partículas de Rifampicina en aceite mineral, sobre un portaobjetos de vidrio. Examinar la mezcla empleando un microscopio óptico con luz polarizada: las partículas deben presentar birrefringencia y posiciones de extinción cuando se gira la platina del microscopio.

Determinación del pH <250>

Entre 4,5 y 6,5, determinado sobre una suspensión 1 en 100.

Sustancias relacionadas

Sistema cromatográfico, Solución reguladora de fosfato, Fase móvil, Diluyente, Solución de resolución y Aptitud del sistema - Proceder según se indica en *Valoración*.

Solución madre de la muestra - Pesar exactamente alrededor de 200 mg de Rifampicina, transferir a un matraz aforado de 100 ml, disolver en ace-

tonitrilo, completar a volumen con el mismo solvente y mezclar. Sonicar durante aproximadamente 30 segundos para disolver. [NOTA: emplear esta solución dentro de las 2 horas de preparación].

Solución muestra - Transferir 5,0 ml de la *Solución madre de la muestra* a un matraz aforado de 50 ml, completar a volumen con *Diluyente* y mezclar. [NOTA: preparar esta solución inmediatamente antes de su uso].

Solución muestra diluida - Transferir 10,0 ml de la *Solución madre de la muestra* a un matraz aforado de 100 ml, completar a volumen con acetonitrilo y mezclar. Transferir 5,0 ml de la solución resultante a un matraz aforado de 50 ml, completar a volumen con acetonitrilo y mezclar. Transferir 5,0 ml de esta solución a otro matraz aforado de 50 ml, completar a volumen con *Diluyente* y mezclar. [NOTA: preparar esta dilución final inmediatamente antes de su uso].

Procedimiento - Inyectar por separado en el cromatógrafo volúmenes iguales (aproximadamente 50 µl) de la *Solución muestra* y la *Solución muestra diluida*, registrar los cromatogramas y medir las respuestas de todos los picos. Calcular el porcentaje de cada sustancia relacionada en la porción de Rifampicina en ensayo, por la fórmula siguiente:

$$r_{Ti}/(r_D + 0,01\Sigma r_{Ti})$$

en la cual r_{Ti} es la respuesta del pico de cada sustancia relacionada en el cromatograma obtenido a partir de la *Solución muestra*, r_D es la respuesta del pico de rifampicina en el cromatograma obtenido a partir de la *Solución muestra diluida* y Σr_{Ti} es la suma de las respuestas de todos los picos de las sustancias relacionadas, obtenidos en el cromatograma de la *Solución muestra*: no debe contener más de 1,5 % de quinona de rifampicina; no más de 1,0 % de cualquier otra sustancia relacionada individual; y la suma de todas las sustancias relacionadas, a excepción de la quinona de rifampicina, con tiempos de retención de hasta 3 veces el tiempo de retención de rifampicina no debe ser mayor de 3,5 %.

Pérdida por secado <680>

Secar al vacío a 60 °C durante 4 horas, aproximadamente 100 mg de Rifampicina en un recipiente con tapa provista con perforación capilar: no debe perder más de 2,0 % de su peso.

VALORACIÓN

Sistema cromatográfico - Emplear un equipo para cromatografía de líquidos con un detector ultravioleta ajustado a 254 nm y una columna de 10 cm × 4,6 mm con fase estacionaria constituida por octilsilano químicamente unido partículas poro-

sas de sílice de 5 µm de diámetro. El caudal debe ser aproximadamente 1,5 ml por minuto.

Solución reguladora de fosfato - Disolver 136,1 g de fosfato monobásico de potasio en aproximadamente 500 ml de agua, agregar 6,3 ml de ácido fosfórico, diluir con agua a 1 litro y mezclar.

Fase móvil - Agua, acetonitrilo, *Solución reguladora de fosfato*, ácido cítrico 1,0 M y perclorato de sodio 0,5 M (51:35:10:2:2). Filtrar y desgasificar. Hacer los ajustes necesarios (ver *Aptitud del sistema en 100. Cromatografía*).

Diluyente - Agua, acetonitrilo, fosfato dibásico de potasio 1,0 M, fosfato monobásico de potasio 1,0 M y ácido cítrico 1,0 M (640:250:77:23:10).

Preparación estándar - Pesar exactamente alrededor de 40 mg de Rifampicina SR-FA, transferir a un matraz aforado de 200 ml, disolver y completar a volumen con acetonitrilo y mezclar. Sonicar durante aproximadamente 30 segundos, si fuera necesario, para disolver. [NOTA: emplear esta solución dentro de las 5 horas de su preparación]. Transferir 10,0 ml de esta solución a un matraz aforado de 100 ml, completar a volumen con *Diluyente* y mezclar. [NOTA: preparar esta dilución final inmediatamente antes de su inyección en el cromatógrafo].

Preparación muestra - Emplear Rifampicina, proceder según se indica para *Preparación estándar*.

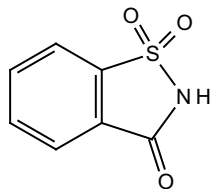
Solución de resolución - Disolver cantidades apropiadas de Rifampicina SR-FA y Quinona de Rifampicina SR-FA en acetonitrilo para obtener una solución de aproximadamente 0,1 mg de cada una por ml. Transferir 1,0 ml de esta solución a un matraz aforado de 10 ml, completar a volumen con *Diluyente* y mezclar.

Aptitud del sistema (ver *100. Cromatografía*) - Cromatografiar la *Solución de resolución* y registrar las respuestas de los picos según se indica en *Procedimiento*: la resolución *R* entre los picos de quinona de rifampicina y rifampicina no debe ser menor de 4,0; los tiempos de retención relativos deben ser aproximadamente 0,6 para quinona de rifampicina y 1,0 para rifampicina. Cromatografiar la *Preparación estándar* y registrar las respuestas de los picos según se indica en *Procedimiento*: la eficiencia de la columna determinada a partir del pico de rifampicina no debe ser menor de 1.000 platos teóricos; la desviación estándar relativa para inyecciones repetidas no debe ser mayor de 1,0 %.

Procedimiento - Inyectar por separado en el cromatógrafo volúmenes iguales (aproximadamente 50 µl) de la *Preparación estándar* y la *Preparación muestra*, registrar los cromatogramas y medir las respuestas de los picos principales. Calcular la

cantidad en mg de C₄₃H₅₈N₄O₁₂ en la porción de Rifampicina en ensayo.

SACARINA



$C_7H_5NO_3S$ PM: 183,2 81-07-2

Definición - Sacarina es 1,2-benzisotiazol-3(2H)-ona-1,1-dióxido. Debe contener no menos de 99,0 por ciento y no más de 101,0 por ciento de $C_7H_5NO_3S$ calculado sobre la sustancia seca y debe cumplir con las siguientes especificaciones.

Caracteres generales - Cristales incoloros o polvo cristalino blanco. Moderadamente soluble en agua a ebullición y alcohol; poco soluble en agua fría. Se disuelve en soluciones diluidas de hidróxidos y carbonatos alcalinos.

Sustancia de referencia - Sacarina SR-FA.

CONSERVACIÓN

En envases bien cerrados a temperatura ambiente.

ENSAYOS

Identificación

A - Absorción infrarroja <460>. *En fase sólida.*

B - Una solución saturada de Sacarina preparada sin calentar debe colorear a rojo el papel de tornasol azul.

C - Mezclar 10 mg de Sacarina con 10 mg de *Resorcinol*, agregar 0,25 ml de ácido sulfúrico y calentar cuidadosamente la mezcla sobre la llama hasta que se produzca color verde oscuro. Dejar enfriar, agregar 10 ml de agua y solución de hidróxido de sodio al 8,5 % p/v hasta que se produzca una reacción alcalina: debe desarrollarse una intensa fluorescencia verde.

Ensayo de sustancias fácilmente carbonizables <350>

Disolver 200 mg de Sacarina en 5 ml de ácido sulfúrico comprendido entre 94,5 y 95,5 % y mantener a una temperatura comprendida entre 48 y 50 °C durante 10 minutos: el color de la solución no debe ser más intenso que el de la *Solución de comparación A*.

Determinación del punto de fusión <260>

Entre 226 y 230 °C.

Determinación del residuo de ignición <270>

No más de 0,2 % a una temperatura de 600 ± 50 °C.

Límite de *o*- y *p*-toluensulfonamidas

Sistema cromatográfico - Emplear un equipo para cromatografía de gases con un detector de ionización a la llama, un inyector de flujo dividido (1:2) y una columna de vidrio de 10 m \times 0,53 mm recubierta con una película de 2 μ m de espesor de una fase estacionaria constituida por polimetilfenil siloxano (que contiene 50 % de grupos metilos y 50 % de grupos fenilos). Mantener la columna, el inyector y el detector a aproximadamente 180, 250 y 250 °C, respectivamente. Se debe emplear nitrógeno como gas transportador con un caudal de aproximadamente 10 ml por minuto.

Solución del estándar interno - Disolver 25 mg de *Cafeína* en cloruro de metileno y diluir a 100 ml con el mismo solvente.

Solución estándar - Disolver 20 mg de *o*-toluensulfonamida y 20 mg de *p*-toluensulfonamida con cloruro de metileno y diluir a 100 ml con el mismo solvente. Transferir 5 ml de esta solución a un matraz aforado de 50 ml y completar a volumen con cloruro de metileno. Evaporar 5 ml de esta solución a sequedad bajo corriente de nitrógeno. Disolver el residuo en 1,0 ml de *Solución del estándar interno*.

Solución muestra - Suspender 10 g de Sacarina en 20 ml de agua y disolver empleando de 5 a 6 ml de hidróxido de sodio al 42 %. Ajustar la solución entre pH 7 y 8 con hidróxido de sodio 1 N y ácido clorhídrico 1 N si fuera necesario y diluir con agua a 50 ml. Agitar y realizar sucesivas extracciones con 4 porciones de 50 ml de cloruro de metileno. Combinar los extractos orgánicos, secar con sulfato de sodio anhidro y filtrar. Lavar el filtro y el sulfato de sodio con 10 ml de cloruro de metileno. Agregar el líquido de lavado a los extractos orgánicos, evaporar casi hasta sequedad en un baño de agua a una temperatura no mayor a 40 °C. Transferir cuantitativamente el residuo a un tubo de 10 ml con ayuda de una porción de cloruro de metileno, evaporar a sequedad bajo una corriente de nitrógeno y disolver el residuo en 1,0 ml de *Solución del estándar interno*.

Solución blanco - Evaporar 200 ml de cloruro de metileno hasta sequedad en un baño de agua a una temperatura no mayor a 40 °C y disolver el residuo en 1,0 ml de cloruro de metileno.

Aptitud del sistema (ver 100. *Cromatografía*) - Cromatografiar la *Solución estándar* y registrar las respuestas de los picos según se indica en *Procedimiento*: el orden de elución debe ser *o*-toluensulfonamida, *p*-toluensulfonamida y *cafeína*.

na; la resolución entre los picos de *o*-toluensulfonamida y *p*-toluensulfonamida no debe ser menor a 1,5.

Procedimiento - Inyectar por separado en el cromatógrafo volúmenes iguales (aproximadamente 1 µl) de la *Solución estándar* y la *Solución muestra*, registrar los cromatogramas y medir las respuestas de los picos principales: la respuesta del pico de *o*-toluensulfonamida en el cromatograma obtenido a partir de la *Solución muestra* no debe ser mayor que la respuesta del pico obtenido con la *Solución estándar*, ambas relativas a la *Solución del estándar interno* (10 ppm); la respuesta del pico de *p*-toluensulfonamida en el cromatograma obtenido a partir de la *Solución muestra* no debe ser mayor que la respuesta del pico obtenido con la *Solución estándar*, ambas relativas a la *Solución del estándar interno* (10 ppm).

Límite de benzoato y salicilato

A 10 ml de una solución saturada y caliente de Sacarina agregar cloruro férrico (SR) gota a gota: no debe observarse precipitado ni color violeta.

Límite de metales pesados <590>

Método II. No más de 0,001 %.

Pérdida por secado <680>

Secar a 105 °C durante 2 horas: no debe perder más de 1,0 % de su peso.

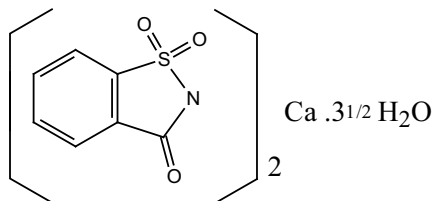
Impurezas orgánicas volátiles <520>

Método III.

VALORACIÓN

Pesar exactamente alrededor de 500 mg de Sacarina, disolver en 40 ml de alcohol, agregar 40 ml de agua, mezclar, agregar fenolftaleína (SR) y titular con hidróxido de sodio 0,1 N (SV). Realizar una determinación con un blanco y hacer las correcciones necesarias (ver 780. *Volumetría*). Cada ml de hidróxido de sodio 0,1 N equivale a 18,32 mg de C₇H₅NO₃S.

SACARINA CÁLCICA



C₁₄H₈CaN₂O₆S₂ · 3 1/2 H₂O PM: 467,5 6381-91-5

Anhidro PM: 404,4 6485-34-3

Definición - Sacarina Cálctica es la Sal Cálctica de 1,2-benzisotiazol-3(2H)-ona, 1,1-dióxido, hidrato (2:7). Debe contener no menos de 99,0 por ciento y no más de 101,0 por ciento de C₁₄H₈CaN₂O₆S₂, calculado sobre la sustancia anhidra y debe cumplir con las siguientes especificaciones.

Caracteres generales - Polvo cristalino o cristales de color blanco. Inodoro o con un débil olor aromático. Es intensamente dulce, incluso en soluciones diluidas. Una solución diluida es aproximadamente 300 veces más dulce que una de sacarosa. Fácilmente soluble en agua.

CONSERVACIÓN

En envases bien cerrados a temperatura ambiente.

ENSAYOS

Identificación

A - Agregar 2 gotas de rojo de metilo (SR) a una solución de Sacarina Cálctica 1 en 10, neutralizar con hidróxido de amonio 6 N y agregar gota a gota ácido clorhídrico 3 N hasta viraje del indicador. Agregar oxalato de amonio (SR): se debe producir un precipitado blanco insoluble en ácido acético 6 N y soluble en ácido clorhídrico.

B - Humedecer una porción de Sacarina Cálctica con ácido clorhídrico: se debe producir coloración transitoria roja amarillenta y brillante a la llama.

C - Una solución de Sacarina Cálctica al 10 % debe responder a los ensayos para *Calcio* <410>.

Determinación de agua <120>

Titulación volumétrica directa. No más de 15,0 %.

Ensayo de sustancias fácilmente carbonizables <350>

Debe cumplir con el requisito cuando se ensaya según se indica en 350. *Ensayo de sustancias fácilmente carbonizables* en *Sacarina*.

Límite de *o*- y *p*-toluensulfonamidas

Sistema cromatográfico - Emplear un equipo para cromatografía de gases con un detector de ionización a la llama y una columna de vidrio de 1,8 m × 3,2 mm rellena con un soporte de tierra silícea de malla 100 a 120, lavada con ácido y álcali, recubierta con 10 % de una fase líquida de 50 % de fenil silicona y 50 % de metilpolisiloxano. Mantener la columna, el inyector y el detector a 210, 225 y 250 °C, respectivamente. Emplear helio como gas transportador con un caudal de aproximadamente 30 ml por minuto.

Solución del estándar interno - Transferir 10 mg de *n*-tricosano a un matraz aforado de 10 ml, disolver en *n*-heptano, completar a volumen con el mismo solvente y mezclar.

Solución madre del estándar - Pesar exactamente 20 mg de *o*-toluensulfonamida y 20 mg de *p*-toluensulfonamida, transferir a un matraz aforado de 10 ml, disolver con cloruro de metileno, completar a volumen con el mismo solvente y mezclar.

Soluciones estándar - Transferir 100, 150, 200 y 250 µl de *Solución madre del estándar* a sendos matraces aforados de 10 ml. Agregar a cada matraz 250 µl de *Solución del estándar interno* y completar a volumen con cloruro de metileno para obtener soluciones con las siguientes concentraciones:

Solución estándar	Concentración de cada isómero (mg por ml)
A	20
B	30
C	40
D	50

[NOTA: cada una de estas soluciones contiene además 25 µg de *n*-tricosano por ml.]

Solución muestra - Proceder según se indica en *Cromatografía de partición* en *Preparación de la columna* (ver 100. *Cromatografía*), empleando un tubo cromatográfico equipado con un disco de vidrio poroso en su base, un robinete en el tubo de salida y un reservorio en la parte superior. Agregar a la columna una mezcla de 10 g de soporte sólido y una solución preparada disolviendo 2 g de Sacarina Cálctica, exactamente pesados, en 8 ml de una solución de carbonato de sodio 1 en 20. Apisonar el contenido del tubo y tapar firmemente por la parte superior. Transferir 100 ml de cloruro de metileno al reservorio y ajustar el robinete para que 50 ml de eluyente sean recolectados en 20 a 30 minutos. Agregar 25 µl de *Solución del estándar interno* al eluyente, mezclar y concentrar a aproximadamente 1,0 ml.

Aptitud del sistema (ver 100. *Cromatografía*) - Cromatografiar la *Solución estándar* y registrar las respuestas de los picos según se indica en *Procedimiento*: ajustar la sensibilidad del sistema de manera tal que la respuesta del pico obtenido a partir de la *Solución estándar* sea al menos el 50 % de la escala completa del registrador; los tiempos de retención relativos deben ser aproximadamente 0,39 para *o*-toluensulfonamida, 0,46 para *p*-toluensulfonamida y 1,0 para *n*-tricosano.

Procedimiento - Inyectar por separado en el cromatógrafo volúmenes iguales (aproximadamente 2,5 µl) de la *Solución estándar* y la *Solución muestra*. Registrar los cromatogramas y medir las respuestas de todos los picos. Graficar las concentraciones de *o*- y *p*-toluensulfonamidas SR-FA en µg por ml de la *Solución estándar* frente a las respuestas de los picos correspondientes obtenidos con las *Soluciones estándar*, todas relativas al estándar interno y trazar la recta que mejor ajuste. Calcular la concentración de cada isómero en la *Solución muestra* en µg por ml: la suma de toluensulfonamidas en la porción de Sacarina Cálcica en ensayo no debe ser mayor a 0,0025 %.

Límite de metales pesados <590>

Método I. Disolver 4 g de Sacarina Cálcica en 46 ml de agua, agregar 4 ml de ácido clorhídrico diluido 1 en 12, mezclar y raspar la pared interna del recipiente con una varilla de vidrio hasta que comience la cristalización. Dejar reposar durante 1 hora, filtrar y descartar los primeros 10 ml del filtrado: no debe contener más de 0,001 %, determinado sobre 25 ml del filtrado.

Límite de benzoato y salicilato

Agregar 3 gotas de cloruro férrico (SR) a 10 ml de una solución de Sacarina Cálcica 1 en 20, previamente acidificada con 5 gotas de ácido acético 6 N: no se debe observar precipitado ni color violeta.

Impurezas orgánicas volátiles <520>

Método I.

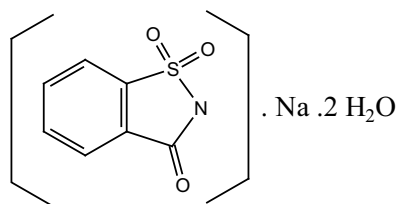
VALORACIÓN

Pesar exactamente alrededor de 150 mg de Sacarina Cálcica, disolver en 50 ml de ácido acético glacial y titular con ácido perclórico 0,1 N (SV), determinando el punto final potenciométricamente. Realizar una determinación con un blanco y hacer las correcciones necesarias (ver 780. *Volumetría*). Cada ml de ácido perclórico 0,1 N equivale a 20,22 mg de $C_{14}H_8CaN_2O_6S_2$.

ROTULADO

Indicar en el rótulo la cantidad de Sacarina Cálcica de cualquier preparación que la contenga expresada como Sacarina ($C_7H_{14}NO_3S$).

SACARINA SÓDICA



$C_7H_4NNaO_3S \cdot 2H_2O$ PM: 241,2 6155-57-3

Anhidro PM: 205,2 128-44-9

Definición - Sacarina Sódica es la Sal sódica de 1,2-benzoisotiazol-3(2H)-ona, 1,1-dióxido, dihidrato. Debe contener no menos de 99,0 por ciento y no más de 101,0 por ciento de $C_7H_4NNaO_3S \cdot 2H_2O$, calculado sobre la sustancia anhidra y debe cumplir con las siguientes especificaciones.

Caracteres generales - Polvo cristalino blanco o cristales incoloros. Eflorescente al aire seco. Fácilmente soluble en agua; moderadamente soluble en alcohol.

Sustancia de referencia - Sacarina Sódica SR-FA.

CONSERVACIÓN

En envases bien cerrados a temperatura ambiente.

ENSAYOS

Identificación

A - Absorción infrarroja <460> *En fase sólida.*

[NOTA: secar la muestra entre 100 y 105 °C.]

B - Agregar 2 ml de carbonato de potasio al 15 % a una solución de Sacarina Sódica 1 en 10 y calentar a ebullición: no debe formarse precipitado. Agregar 4 ml de piroantimoniato de potasio (SR), calentar a ebullición, dejar enfriar en agua con hielo y, si fuera necesario, frotar el interior del tubo de ensayo con una varilla de vidrio: se debe formar un denso precipitado.

C - Debe responder a los ensayos a la llama para Sodio <410>.

Acidez o Alcalinidad

Disolver 1 g de Sacarina Sódica en 10 ml de agua libre de dióxido de carbono, agregar 1 gota de fenolftaleína (SR): no debe producirse color rosa. Agregar 1 gota de hidróxido de sodio 0,1 N: se debe producir color rosa.

Determinación de agua <120>

Titulación volumétrica directa. No más de 15,0 %.

Ensayo de sustancias fácilmente carbonizables <350>

Debe cumplir con los requisitos cuando se ensaya según se indica en 350. *Ensayo de sustancias fácilmente carbonizable en Sacarina.*

Límite de o- y p-toluensulfonamidas

Sistema cromatográfico, Solución del estándar interno, Solución estándar, Solución blanco y Aptitud del sistema - Proceder según se indica en *Límite de o- y p-toluensulfonamidas en Sacarina.*

Solución muestra - Disolver 10 g de Sacarina Sódica en 50 ml de agua. Ajustar el pH de la solución a un pH comprendido entre 7 u 8 con hidróxido de sodio 1 N o ácido clorhídrico 1 N, si fuera necesario. Agitar y realizar sucesivas extracciones con 4 porciones de 50 ml de cloruro de metileno. Combinar los extractos orgánicos, secar sobre sulfato de sodio anhidro y filtrar. Lavar el filtro y el sulfato de sodio con 10 ml de cloruro de metileno. Agregar el líquido de lavado a los extractos orgánicos, evaporar casi hasta sequedad en un baño de agua a una temperatura no mayor a 40 °C, transferir cuantitativamente el residuo a un tubo de 10 ml con ayuda de una porción de cloruro de metileno, evaporar hasta sequedad bajo una corriente de nitrógeno y disolver el residuo en 1,0 ml de *Solución del estándar interno.*

Procedimiento - Inyectar por separado en el cromatógrafo volúmenes iguales (aproximadamente 1 µl) de la *Solución estándar* y la *Solución muestra*, registrar los cromatogramas y medir las respuestas de los picos principales: la respuesta del pico de o-toluensulfonamida en el cromatograma obtenido con la *Solución muestra* no debe ser mayor que la respuesta del pico obtenido con la *Solución estándar*, ambas relativas a la *Solución del estándar interno* (10 ppm); la respuesta del pico de p-toluensulfonamida en el cromatograma obtenido con la *Solución muestra* no debe ser mayor que la respuesta del pico obtenido con la *Solución estándar*, ambas relativas a la *Solución del estándar interno* (10 ppm).

Límite de benzoato y salicilato

Agregar 3 gotas de cloruro férrico (SR) a 10 ml de una solución de Sacarina Sódica 1 en 20, previamente acidificada con 5 gotas de ácido acético 6 N: no se debe observar precipitado ni color violeta.

Límite de metales pesados <590>

Método I. Disolver 4 g de Sacarina Sódica en 46 ml de agua, agregar 4 ml de ácido clorhídrico 1 N, mezclar y raspar la pared interna del recipiente con una varilla de vidrio hasta que comience la cristalización. Dejar reposar la solución durante 1 hora y filtrar a través de un filtro seco descartando

los primeros 10 ml del filtrado. El límite es 0,001 %, determinado sobre 25 ml de filtrado.

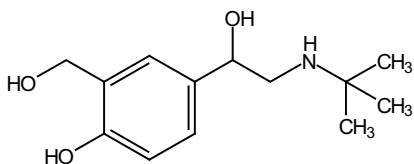
Impurezas orgánicas volátiles <520>

Método II.

VALORACIÓN

Pesar exactamente alrededor de 150 mg de Sacarina Sódica, disolver en 50 ml de ácido acético glacial con la ayuda de calentamiento suave, si fuera necesario, y titular con ácido perclórico 0,1 N (SV), determinando el punto final potenciométricamente. Realizar una determinación con un blanco y hacer las correcciones necesarias (ver 780. *Volumetría*). Cada ml de ácido perclórico 0,1 N equivale a 20,52 mg de $C_7H_4NNaO_3S$.

SALBUTAMOL



$C_{13}H_{21}NO_3$ PM: 239,3 18559-94-9

Sinonimia - Albuterol.

Definición - Salbutamol es α^1 -[(*tert*-Butil-amino)metil]-4-hidroxi-*m*-xileno- α,α' -diol. Debe contener no menos de 98,5 por ciento y no más de 101,0 por ciento de $C_{13}H_{21}NO_3$, calculado sobre la sustancia anhidra y debe cumplir con las siguientes especificaciones.

Caracteres generales - Polvo cristalino blanco. Soluble en alcohol; moderadamente soluble en agua. Funde aproximadamente a 156 °C, con descomposición.

Sustancia de referencia - Salbutamol SR-FA.

CONSERVACIÓN

En envases inactivos bien cerrados.

ENSAYOS

Identificación

A - Absorción infrarroja <460>. *En fase sólida.*

B - Absorción ultravioleta <470>

Solvente: ácido clorhídrico 0,1 N.

Concentración: 80 μ g por ml.

Determinación de agua <120>

Titulación volumétrica directa. No más de 0,5 %.

Pureza cromatográfica

Fase estacionaria - Emplear una placa para cromatografía en capa delgada (ver 100. *cromatografía*) recubierta con gel de sílice para cromatografía de 0,25 mm de espesor.

Fase móvil - Metil isobutil cetona, alcohol isopropílico, acetato de etilo, agua e hidróxido de amonio (50: 45: 35: 18: 3).

Solución estándar - Disolver una porción exactamente pesada de Salbutamol SR-FA en metanol para obtener una solución de aproximadamente 0,10 mg por ml.

Solución muestra - Disolver una porción exactamente pesada de Salbutamol en metanol para obtener una solución de aproximadamente 20 mg por ml.

Procedimiento - Aplicar por separado sobre la placa 10 μ l de la *Solución estándar* y 10 μ l de la

Solución muestra. Dejar secar las aplicaciones y desarrollar los cromatogramas hasta que el frente del solvente haya recorrido aproximadamente tres cuartas partes de la longitud de la placa. Retirar la placa de la cámara, marcar el frente del solvente y dejar evaporar. Exponer la placa a vapores de yodo y localizar las manchas: a excepción de la mancha principal en el cromatograma obtenido a partir de la *Solución muestra*, ninguna mancha debe ser mayor en tamaño e intensidad que la mancha obtenida con la *Solución estándar* (0,5 %) No debe contener más de 2,0 % de impurezas totales.

Límite de cetona de salbutamol

Disolver 50 mg de Salbutamol en una solución de ácido clorhídrico al 0,1 % y diluir a 25 ml con la misma solución: la absorbancia de esta solución medida a 310 nm no debe ser mayor de 0,10. El límite es 0,2 %.

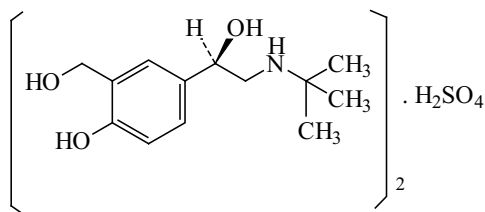
Determinación del residuo de ignición <270>

No más de 0,1 %.

VALORACIÓN

Pesar exactamente alrededor de 400 mg de Salbutamol, disolver en 50 ml de ácido acético glacial, agregar 2 gotas de cristal violeta (SR) y titular con ácido perclórico 0,1 N (SV). Realizar una determinación con un blanco y hacer las correcciones necesarias (ver 780. *Volumetría*). Cada ml de ácido perclórico 0,1 N equivale a 23,93 mg de $C_{13}H_{21}NO_3$.

SALBUTAMOL, SULFATO DE



$C_{26}H_{44}N_2O_{10}S$

PM: 576,7

Sinonimia - Sulfato de Albuterol.

Definición - Sulfato de Salbutamol es Sulfato de bis[(1*RS*)-2-(*terc*-butilamino)-1-[4-hidroxi-3-(hidroximetil)fenil]etanol]. Debe contener no menos de 98,0 por ciento y no más de 101,0 por ciento de $C_{26}H_{44}N_2O_{10}S$, calculado sobre la sustancia seca y debe cumplir con las siguientes especificaciones.

Caracteres generales - Polvo cristalino blanco o casi blanco. Fácilmente soluble en agua; muy poco soluble en alcohol y en cloruro de metileno.

Sustancias de referencia - Sulfato de Salbutamol SR-FA. Impureza B de Salbutamol SR-FA: (1*RS*)-2-[(1,1-dimetiletil)amino]-1-(4-hidroxifenil)etanol. Impureza D de Salbutamol SR-FA: 5-[(1*RS*)-2-[(1,1-dimetiletil)amino]-1-hidroxietil]-2-hidroxibenzaldehído. Impureza F de Salbutamol SR-FA: 1,1'-[oxibis[metilen(4-hidroxi-1,3-fenil)]]bis[2-[(1,1-dimetiletil)amino]etanol]. Impureza G de Salbutamol SR-FA: 2-[bencil(1,1-dimetiletil)amino]-1-[4-hidroxi-3-(hidroximetil)fenil]etanol.

CONSERVACIÓN

En envases inactínicos bien cerrados.

ENSAYOS

Identificación

A - Absorción infrarroja <460>. *En fase sólida.*

B - Absorción ultravioleta <470>

Solvente: ácido clorhídrico 0,1 N.

Concentración: 80 μ g por ml.

C - Debe responder a los ensayos para Sulfatos <410>.

Determinación de la rotación óptica <170>

Rotación específica: Entre - 0,10 y +0,10°.

Solución muestra: 10 mg por ml, en agua libre de dióxido de carbono.

Acidez o alcalinidad

Disolver 250 mg de Sulfato de Salbutamol en agua libre de dióxido de carbono y diluir a 25 ml

con el mismo solvente. A 10 ml de esta solución, agregar 0,15 ml de rojo de metilo (SR1) y 0,2 ml de hidróxido de sodio 0,01 N: la solución debe desarrollar color amarillo. No se deben requerir más de 0,4 ml de ácido clorhídrico 0,01 N para hacer virar a rojo el color del indicador.

Sustancias relacionadas

Sistema cromatográfico - Emplear un equipo para cromatografía de líquidos con un detector ultravioleta ajustado a 220 nm y una columna de 15 cm \times 3,9 mm con fase estacionaria constituida por octilsilano totalmente encapado, químicamente unido a partículas esféricas, porosas de sílice de 5 μ m de diámetro, con una superficie específica de 335 m²/g, un tamaño de poro de 10 nm y una carga de carbono del 11,7 %. El caudal debe ser aproximadamente 1,0 ml por minuto.

Solución reguladora de pH 3,7 - Preparar una solución de heptanosulfonato de sodio de aproximadamente 2,87 g por litro y fosfato monobásico de potasio de aproximadamente 2,5 g por litro. Ajustar a pH 3,7 con ácido fosfórico diluido.

Fase móvil - Solución reguladora de pH 3,7 y acetonitrilo (78:22). Filtrar y desgasificar. Hacer los ajustes necesarios (ver *Aptitud del sistema en 100. Cromatografía*)

Solución muestra - Disolver 100 mg de Sulfato de Salbutamol, exactamente pesados, en *Fase móvil* y diluir a 50,0 ml con el mismo solvente.

Solución estándar - Disolver 2,4 mg de Sulfato de Salbutamol SR-FA, 2,0 mg de Impureza B de Salbutamol SR-FA, 3,0 mg de Impureza D de Salbutamol SR-FA, 3,0 mg de Impureza F de Salbutamol SR-FA y 3,0 mg de Impureza G de Salbutamol SR-FA exactamente pesados, en *Fase móvil* y diluir a 10,0 ml con el mismo solvente. Diluir 2 ml de esta solución a 100,0 ml con *Fase móvil*.

Aptitud del sistema (ver 100. *Cromatografía*) - Cromatografiar la *Solución estándar* y registrar las respuestas de los picos según se indica en Procedimiento: la resolución *R* entre los picos de salbutamol y el pico adyacente, correspondiente a impureza B de salbutamol, que eluye con un tiempo de retención relativo de aproximadamente 1,3 no debe ser menor de 3,0.

Procedimiento - Inyectar por separado en el cromatógrafo volúmenes iguales (aproximadamente 20 μ l) de la *Solución muestra* y la *Solución estándar*. Registrar el cromatograma de la *Solución muestra* durante al menos 25 veces el tiempo de retención de salbutamol (aproximadamente 1,9 minutos) y medir las respuestas de todos los picos. En el cromatograma obtenido a partir de la *Solución muestra*, identificar las impurezas que pudieran estar presentes, por sus tiempos de reten-

ción relativos a salbutamol, según se indica a continuación:

Impureza	Tiempo de retención relativo
Impureza B	1,3
[5-[(1RS)-2-[(1,1-dimetiletil)amino]-1-metoxietil]-2-hidroxifenil]metanol (Impureza A)	1,7
(1RS)-2-[(1,1-dimetiletil)amino]-1-(4-hidroxí-3-metilfenil)etanol (Impureza C)	2,0
Impureza D	2,7
4-[2-[(1,1-dimetiletil)amino]etil]-2-metilfenol (Impureza H)	3,0
(1RS)-2-[bencil(1,1-dimetiletil)amino]-1-[4-hidroxí-3-(hidroximetil)fenil]etanol (Impureza E)	3,1
Impureza G	4,1
Impureza F	6,2
(1RS)-2-[(1,1-dimetiletil)amino]-1-[3-(hidroximetil)-4-benciloxifenil]etanol (Impureza I)	23,2

En el cromatograma obtenido a partir de la *Solución muestra* las respuestas de los picos correspondientes a impureza D, F, y G no deben ser, cada una de ellas, mayores que las respuestas de los picos con los mismos tiempos de retención, en el cromatograma obtenido con la *Solución estándar* (0,3 %). La respuesta de ninguna otra impureza individual en el cromatograma obtenido a partir de la *Solución muestra*, debe ser mayor a 1,5 veces la respuesta del pico correspondiente a salbutamol en el cromatograma obtenido con la *Solución estándar* (0,3 %). La suma de las respuestas de todos los picos no debe ser mayor de 1,0 %. Ignorar cualquier pico con una respuesta menor de 0,05 %.

Límite de cetona de salbutamol

Disolver 60 mg de Sulfato de Salbutamol en una solución de ácido clorhídrico al 0,1 % y diluir a 25 ml con la misma solución: la absorbancia de esta solución medida a 310 nm no debe ser mayor de 0,10. El límite es 0,2 %.

Límite de Boro

Solución muestra - Pesar aproximadamente 50,0 mg de Sulfato de Salbutamol, agregar 5,0 ml de una solución de carbonato de sodio anhidro al 1,3 % y carbonato de potasio al 1,7 %. Evaporar a sequedad en un baño de agua y secar a 120 °C. Calcinar rápidamente el residuo hasta destruir la materia orgánica, dejar enfriar y agregar 0,5 ml de agua y 3,0 ml de una solución de curcumina en ácido acético glacial al 0,125 %, preparada recien-

temente. Calentar suavemente para facilitar la disolución, dejar enfriar y agregar 3,0 ml de una mezcla preparada, agregando con agitación y lentamente, 5,0 ml de ácido sulfúrico a 5,0 ml de ácido acético glacial. Mezclar y dejar en reposo durante 30 minutos. Diluir a 100,0 ml con alcohol, filtrar y emplear el filtrado.

Solución estándar - Disolver 572 mg de ácido bórico en 1 litro de agua. Diluir 1,0 ml de esta solución a 100,0 ml con agua. A 2,5 ml de esta solución agregar 5,0 ml de una solución de carbonato de sodio anhidro al 1,3 % y carbonato de potasio al 1,7 % y proceder con esta mezcla según se indica para *Solución muestra* comenzando donde dice "Evaporar a sequedad...".

Procedimiento - Examinar la *Solución muestra* y la *Solución estándar* a la longitud de onda de máxima absorción, aproximadamente 555 nm (ver 470. *Espectrofotometría ultravioleta y visible*): la absorbancia de la *Solución muestra* no debe ser mayor que la de la *Solución estándar*. El límite es 50 ppm.

Determinación del residuo de ignición <270>

No más de 0,1 %.

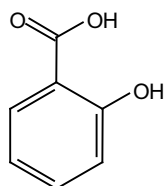
Pérdida por secado <680>

Secar entre 100 y 105 °C: no debe perder más de 0,5 % de su peso.

VALORACIÓN

Pesar Exactamente alrededor de 400,0 mg de Sulfato de Salbutamol, disolver en 5,0 ml de ácido fórmico y agregar 30,0 ml de ácido acético glacial. Titular con ácido perclórico 0,1 N (SV), determinando el punto final potenciométricamente. Realizar una determinación con un blanco y hacer las correcciones necesarias (ver 780. *Volumetría*). Cada ml de ácido perclórico 0,1 N equivale a 57,67 mg de C₂₆H₄₄N₂O₁₀S.

SALICÍLICO, ÁCIDO



C₇H₆O₃

PM: 138,1

69-72-7

Definición - Ácido Salicílico es Ácido 2-hidroxibenzoico. Debe contener no menos de 99,5 por ciento y no más de 101,0 por ciento de C₇H₆O₃, calculado sobre la sustancia seca y debe cumplir con las siguientes especificaciones.

Caracteres generales - Cristales aciculares blancos o polvo cristalino. Estable al aire. La forma sintética es blanca e inodora. Fácilmente soluble en alcohol y éter; soluble en agua a ebullición; moderadamente soluble en cloroformo; poco soluble en agua.

CONSERVACIÓN

En envases bien cerrados.

ENSAYOS

Identificación

A - Debe responder a los ensayos para *Salicilato* <410>.

B - Determinación del punto de fusión <260>. Entre 158 y 161 °C.

Sustancias relacionadas

Sistema cromatográfico - Emplear un equipo para cromatografía de líquidos con un detector ultravioleta ajustado a 270 nm y una columna de 15 cm × 4,6 mm con fase estacionaria constituida por octadecilsilano químicamente unido a partículas porosas de sílice de 5 µm de diámetro. El caudal debe ser aproximadamente 0,5 ml por minuto.

Fase móvil - Agua, metanol y ácido acético glacial (60:40:1). Filtrar y desgasificar. Hacer los ajustes necesarios (ver *Aptitud del sistema* en 100. *Cromatografía*).

Solución estándar A - Preparar una solución de fenol en *Fase móvil* de aproximadamente 0,1 mg por ml.

Solución estándar B - Preparar una solución de ácido 4-hidroxiisofáltico en *Fase móvil* de aproximadamente 0,25 mg por ml.

Solución estándar C - Preparar una solución de 4-hidroxibenzoico en *Fase móvil* de aproximadamente 0,5 mg por ml.

Solución estándar D - Diluir 1,0 ml de la *Solución estándar A* a 10,0 ml con *Fase móvil*.

Solución estándar E - Diluir una mezcla de 1,0 ml de cada una de las *Soluciones estándar A, B y C* a 10,0 ml con *Fase móvil*.

Solución estándar F - Diluir una mezcla de 0,1 ml de cada una de las *Soluciones estándar A, B y C* a 10,0 ml con *Fase móvil*.

Solución muestra - Preparar una solución de Ácido Salicílico en *Fase móvil* de aproximadamente 5 mg por ml.

Aptitud del sistema (ver 100. *Cromatografía*) - Cromatografiar 10 µl de la *Solución estándar D* y 10 µl de la *Solución estándar E*, registrar las respuestas de los picos según se indica en *Procedimiento*: los tiempos de retención relativos al fenol deben ser aproximadamente 0,62 para el ácido 4-hidroxibenzoico y 0,90 para el ácido 4-hidroxiisofáltico. El ensayo no es válido a menos que en el cromatograma obtenido con la *Solución estándar E*, el segundo pico corresponda al pico de fenol en el cromatograma obtenido con la *Solución estándar D* y la resolución *R* entre los picos de ácido 4-hidroxiisofáltico y fenol sea mayor o igual a 1,0.

Procedimiento - Inyectar por separado en el cromatógrafo volúmenes iguales (aproximadamente 10 µl) de la *Solución muestra* y la *Solución estándar F*. Registrar los cromatogramas y medir las respuestas de los picos principales. En el cromatograma obtenido con la *Solución muestra* las respuestas de los picos debidos al ácido 4-hidroxibenzoico, ácido 4-hidroxiisofáltico y fenol no deben ser mayores que las respuestas de los picos correspondientes en el cromatograma obtenido con la *Solución estándar F* (0,1 % para el ácido 4-hidroxibenzoico, 0,05 % para el ácido 4-hidroxiisofáltico y 0,02 % para el fenol). La respuesta de cualquier otro pico no debe ser mayor que la respuesta del pico del ácido 4-hidroxiisofáltico en el cromatograma obtenido con la *Solución estándar F* (0,05 %) y a excepción del pico principal, la suma de las respuestas de todos los picos no debe ser mayor de dos veces la respuesta del pico del ácido 4-hidroxibenzoico en el cromatograma obtenido con la *Solución estándar F* (0,2 %).

Determinación del residuo de ignición <270>

No más de 0,05 %.

Sulfato

Disolver 1,0 g de Ácido Salicílico en 5 ml de dimetilformamida, agregar 4 ml de agua y mezclar. Agregar 0,2 ml de ácido clorhídrico diluido y 0,5 ml de una solución de cloruro de bario 1 en 4. Luego de 15 minutos, cualquier opalescencia de la solución no debe ser más intensa que la de una solución estándar preparada del siguiente modo: a 2 ml de una solución

patrón de sulfato de potasio con una concentración de 181 µg por ml, equivalente a 100 µg de sulfato por ml, agregar 0,2 ml de ácido clorhídrico diluido, 0,5 ml de solución de cloruro de bario 1 en 4, 3 ml de agua y 5 ml de dimetilformamida (0,02 %).

Límite de cloruro y sulfato <560>

Cloruro - Calentar 1,5 g de Ácido Salicílico con 75 ml de agua hasta disolución, enfriar, agregar agua para restaurar el volumen original y filtrar: una porción de 25 ml del filtrado no debe presentar más cloruro que el correspondiente a 0,10 ml de ácido clorhídrico 0,020 N (0,014 %).

Límite de metales pesados <590>

Disolver 1,0 g de Ácido Salicílico en 25 ml de acetona y agregar 2 ml de agua. Agregar 1,2 ml de glicerina-tioacetamida básica (SR) y 2 ml de *Solución reguladora de acetato pH 3,5*. Dejar en reposo durante 5 minutos: cualquier color producido no debe ser más oscuro que el de una solución control preparada con 25 ml de acetona y 2 ml de *Solución estándar de plomo (10 ppm)* tratada de la misma manera: no debe contener más de 20 µg por g.

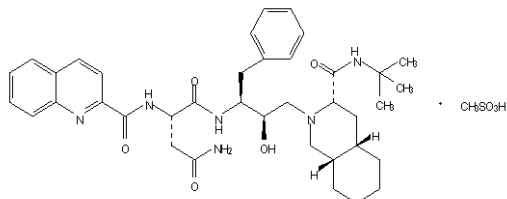
Pérdida por secado <680>

Secar sobre gel de sílice durante 3 horas: no debe perder más de 0,5 % de su peso.

VALORACIÓN

Pesar exactamente alrededor de 500 mg de Ácido Salicílico, disolver en 25 ml de alcohol diluido previamente neutralizado con hidróxido de sodio 0,1 N, agregar fenolftaleína (SR) y titular con hidróxido de sodio 0,1 N (SV). Realizar una determinación con un blanco y hacer las correcciones necesarias (ver 780. *Volumetría*). Cada ml de hidróxido de sodio 0,1 N equivale a 13,81 mg de C₇H₆O₃.

SAQUINAVIR, MESILATO DE



$C_{38}H_{50}N_6O_5 \cdot CH_4O_3S$ PM: 767,0 149845-06-7

Definición - Mesilato de Saquinavir es Mono-metansulfonato de [3S-[2[1R*(R*),2S*]3 α ,4 α β ,8 α β]]N¹[3-[3-[[[1,1-dimetiletil]amino]carbonil]octahidro-2(1H)-isoquinolinil]-2-hidroxi-1-(fenilmetil)propil]-2-[(2-quinolinilcarbonil)amino]butanodiamida. Debe contener no menos de 98,5 por ciento y no más de 101,0 por ciento de $C_{38}H_{50}N_6O_5 \cdot CH_4O_3S$, calculado sobre la sustancia anhidra y debe cumplir con las siguientes especificaciones.

Caracteres generales - Polvo muy fino, blanco o casi blanco. Muy soluble en agua.

Sustancias de referencia - Mesilato de Saquinavir SR-FA. Impureza A de Saquinavir SR-FA: N-terbutil-decahidro-2-[2(R)-hidroxi-4-fenil-3(S)-[[N-(2-quinolinilcarbonil)-D-asparaginil]amino]butil]-(4aS,8aS)-isoquinolin-3(S)-carboxamida.

CONSERVACIÓN

En envases de cierre perfecto.

ENSAYOS

Identificación

A - Absorción infrarroja <460>. *En fase sólida.*

B - Absorción ultravioleta <470>

Solvente: metanol.

Concentración: 12 μ g por ml.

C - Examinar los cromatogramas obtenidos en *Valoración*. El tiempo de retención del pico principal en el cromatograma obtenido a partir de la *Preparación muestra* se debe corresponder con el obtenido en la *Preparación estándar*.

Determinación de la rotación óptica <170>

Rotación específica: Entre -66,8° y -69,6°; a 436 nm y 20 °C.

Solución muestra: 5 mg por ml en metanol.

Determinación de agua <120>

Titulación volumétrica directa. No más de 1,0 %.

Determinación del residuo de ignición <270>

No más de 0,1 %.

Límite de metales pesados <590>

Método I. Preparar la *Solución muestra* disolviendo 2,5 g de Mesilato de Saquinavir en 50 ml de una mezcla de alcohol y agua (7:1). No más de 0,002 %.

Pureza cromatográfica

Sistema cromatográfico, Solución de fosfato de trietilamina, Fase móvil, Solución de aptitud del sistema y Aptitud del sistema - Proceder según se indica en *Valoración*.

Solución muestra - Emplear la *Preparación muestra* según se indica en *Valoración*.

Solución estándar - Emplear la *Preparación estándar* según se indica en *Valoración*.

Procedimiento - Inyectar por separado en el cromatógrafo volúmenes iguales (aproximadamente 20 μ l) de la *Solución estándar* y la *Solución muestra*, registrar los cromatogramas y medir las respuestas de todos los picos. Calcular el porcentaje de cada impureza en la porción de Mesilato de Saquinavir en ensayo, relacionando la respuesta del pico de cada impureza en el cromatograma obtenido a partir de la *Solución muestra* y la respuesta del pico de saquinavir en el cromatograma obtenido a partir de la *Solución estándar*. Multiplicar la respuesta del pico de cada impureza por el factor de corrección *F* según corresponda, *F* igual a 2,0 para el pico que eluya a un tiempo de retención relativo al saquinavir de aproximadamente 0,32 e igual a 0,5 para los picos que eluyan a tiempos de retención relativos de aproximadamente de 0,38 y 0,53. No debe contener más de 0,1 % de cualquier impureza individual y no más de 0,5 % de impurezas totales.

VALORACIÓN

Sistema Cromatográfico - Emplear un equipo para cromatografía de líquidos con un detector ultravioleta ajustado a 210 nm y una columna de 25 cm \times 4,6 mm con fase estacionaria constituida por octadecilsilano químicamente unido a partículas porosas de sílice de 3 a 10 μ m de diámetro. Mantener la columna aproximadamente a 20 °C. El caudal debe ser aproximadamente 1 ml por minuto.

Solución de fosfato de trietilamina - Transferir aproximadamente 10 ml de trietilamina a un matraz aforado de 1 litro, completar a volumen con agua y mezclar. Ajustar a pH 2,5 con ácido fosfórico y filtrar.

Fase móvil - Solución de fosfato de trietilamina, tetrahidrofurano y acetonitrilo (14:5:1). Filtrar y desgasificar. [NOTA: proteger de la luz]. Hacer los ajustes necesarios (ver *Aptitud del sistema* en 100. *Cromatografía*).

Solución de aptitud del sistema - Disolver cantidades apropiadas de Impureza A de Saquinavir SR-FA y Mesilato de Saquinavir SR-FA en *Fase*

móvil para obtener una solución de aproximadamente 2 µg y 0,25 mg por ml, respectivamente.

Preparación estándar - Disolver una cantidad exactamente pesada de Mesilato de Saquinavir SR-FA en *Fase móvil* y diluir cuantitativamente y en etapas, si fuera necesario, con *Fase móvil* para obtener una solución de aproximadamente 0,25 mg por ml.

Preparación muestra - Pesar exactamente alrededor de 12,5 mg de Mesilato de Saquinavir, transferir a un matraz aforado de 50 ml, disolver y completar a volumen con *Fase móvil* y mezclar durante 20 minutos.

Aptitud del sistema (ver 100. *Cromatografía*) - Cromatografiar la *Solución aptitud del sistema* y registrar las respuestas de los picos según se indica en *Procedimiento*: los tiempos de retención relativos deben ser aproximadamente 0,89 para impureza A de saquinavir y 1,0 para saquinavir; la resolución *R* entre los picos de impureza A de saquinavir y saquinavir no debe ser menor de 1,5. Cromatografiar la *Preparación estándar* y registrar las respuestas de los picos según se indica en *Procedimiento*: la eficiencia de la columna no debe ser menor de 500 platos teóricos; la desviación estándar relativa para inyecciones repetidas no debe ser mayor de 2,0 %.

Procedimiento - Inyectar por separado en el cromatógrafo volúmenes iguales (aproximadamente 20 µl) de la *Preparación estándar* y la *Preparación muestra*, registrar los cromatogramas y medir las respuestas de los picos principales. Calcular la cantidad de $C_{38}H_{50}N_6O_5 \cdot CH_4O_3S$ en la porción de Mesilato de Saquinavir en ensayo.

SÉSAMO, ACEITE DE

Definición - Aceite de Sésamo es el aceite fijo refinado obtenido a partir de las semillas de *Sesamum indicum* Linneo (Fam. Pedaliaceae) o sus variedades de cultivo y debe cumplir con las siguientes especificaciones.

Caracteres generales - Líquido oleoso, amarillo pálido. Prácticamente inodoro y de sabor suave. Miscible con éter, cloroformo, éter de petróleo y disulfuro de carbono. Poco soluble en alcohol.

CONSERVACIÓN

En envases inactivos de cierre perfecto. Evitar la exposición al calor excesivo.

ENSAYOS

Identificación

Examinar los cromatogramas obtenidos en *Composición de Triacilglicéridos*. La respuesta de los picos de los ocho principales triacilglicéridos, LLL, OLL, PLL, OOL, POL, OOO, EOL y POO en el cromatograma obtenido a partir de la *Solución muestra* debe ser similar al indicado en la tabla de referencia.

Determinación de la densidad relativa <160>
Entre 0,916 y 0,921.

Determinación de la temperatura de solidificación de ácidos grasos <480>
Una mezcla de ácidos grasos secos debe solidificarse a una temperatura comprendida entre 20 °C y 25 °C.

Determinación del índice de acidez <480>
Los ácidos grasos libres presentes en 10 g de Aceite de Sésamo no deben consumir más de 2,0 ml de hidróxido de sodio 0,02 N.

Determinación del índice de yodo <480>
Entre 103 y 116.

Determinación del índice de saponificación <480>
Entre 188 y 195.

Materia insaponificable <480>
No más de 1,5 %.

Límite de metales pesados <590>
Método II. No más de 0,001 %.

Aceite de semilla de algodón

Transferir 5 ml de Aceite de Sésamo a un tubo de ensayo que contenga 5 ml de una mezcla de alcohol amílico y una solución de azufre en disulfuro de carbono al 1 % (50:50), mezclar y calentar suavemente para eliminar el disulfuro de carbono [NOTA: no usar la llama]. Sumergir el tubo hasta un tercio de su lon-

gitud en una solución saturada de cloruro de sodio en ebullición: la mezcla obtenida no debe desarrollar color rojizo durante no menos de 15 minutos.

Impurezas orgánicas volátiles <520>

Método II.

Composición de Triacilglicéridos

[NOTA: los radicales de los ácidos grasos son designados como linoléico (L), oleico (O), palmítico (P) y esteárico (E), y la abreviación usada para designar triacilglicéridos es: trilinoleína (LLL), 1,2-dilinoil-3-oleoil-rac-glicerol (OLL), 1,2-dilinoil-3-palmitoil-rac-glicerol (PLL), 1,2-dioleoil-3-linoleoil-rac-glicerol (OOL), 1-palmitoil-2-oleoil-3-linoleoil-rac-glicerol (POL), trioleína (OOO), 1-linoleoil-2-oleoil-3-estearil-rac-glicerol (EOL) y 1,2-dioleoil-3-palmitoil-rac-glicerol (POO)].

Sistema cromatográfico - Emplear un equipo para cromatografía de líquidos con un detector de índice de refracción y dos columnas en serie de 25 cm × 4,6 mm con fase estacionaria constituida por octadecilsilano químicamente unido a partículas porosas de 3 a 10 µm de diámetro. Mantener las columnas a una temperatura constante de aproximadamente 30 °C. El caudal debe ser aproximadamente 1,0 ml por minuto.

Fase móvil - Acetonitrilo y cloruro de metileno (60:40). Filtrar y desgasificar. Hacer los ajustes necesarios (ver *Aptitud del sistema* en 100. *Cromatografía*).

Solución muestra - Pesar exactamente alrededor de 200 mg de Aceite de Sésamo, transferir a un matraz aforado de 10 ml, completar a volumen con *Fase móvil* y mezclar.

Solución de aptitud del sistema - Pesar exactamente alrededor de 30 mg de OOL y 30 mg de POL, transferir a un matraz aforado de 10 ml, completar a volumen con *Fase móvil* y mezclar.

Aptitud del sistema (ver 100. *Cromatografía*) - Cromatografiar la *Solución de aptitud del sistema* y registrar las respuestas de los picos según se indica en *Procedimiento*: los tiempos de retención relativos deben ser aproximadamente 0,93 para OOL y 1,0 para POL; la resolución *R* entre los picos de OOL y POL no debe ser menor de 1,8; la desviación estándar relativa para inyecciones repetidas determinadas a partir de las respuestas de los picos no debe ser mayor de 1,5 % y la desviación estándar relativa para inyecciones repetidas determinada a partir de la relación de las respuestas de los picos de OOL y POL no debe ser mayor de 2,2 %.

Procedimiento - Inyectar en el cromatógrafo aproximadamente 20 µl de *Solución muestra*, registrar los cromatogramas y medir las respuestas de los ocho

picos principales de triacilglicéridos. El tiempo de elusión debe ser menor de 40 minutos y los tiempos de retención relativos se indican en la tabla siguiente:

Triglicérido	Tiempo de retención relativo	Composición (%)
LLL	0,55	7,0 a 19,0
OLL	0,65	13,0 a 30,0
PLL	0,69	5,0 a 9,0
OOL	0,77	14,0 a 25,0
POL	0,82	8,0 a 16,0
OOO	0,93	5,0 a 14,0
EOL	0,97	2,0 a 8,0
POO	1,00	2,0 a 8,0

Calcular el contenido de cada triacilglicérido en la porción de aceite de sésamo en ensayo, en relación la suma de las respuestas de todo los picos, excepto la respuesta del pico del solvente.

SILICIO, DIÓXIDO DE

SiO₂ · xH₂O

Anhidro

PM: 60,1

Definición - Dióxido de Silicio se obtiene insolubilizando sílice disuelta en una solución de silicato de sodio. Cuando es obtenido mediante el agregado de silicato de sodio a un ácido mineral, el producto se denomina gel de sílice; y cuando es obtenida mediante desestabilización de una solución de silicato de sodio de manera tal que se produzcan partículas muy finas, el producto se denomina sílice precipitada. Dióxido de Silicio, previamente calcinado a 1.000 °C durante dos horas, debe contener no menos de 99,0 por ciento y no más de 100,5 % de SiO₂ y debe cumplir con las siguientes especificaciones.

Caracteres generales - Polvo amorfo blanco, higroscópico. El diámetro promedio de las partículas varía entre 2 y 10 µm. Soluble en soluciones calientes de hidróxidos alcalinos; insoluble en agua, alcohol, otros solventes orgánicos y ácidos (excepto fluorhídrico).

CONSERVACIÓN

En envases de cierre perfecto, protegido de la humedad.

ENSAYOS

Identificación

Transferir aproximadamente 5 mg de Dióxido de Silicio a un crisol de platino, mezclar con 200 mg de carbonato de potasio anhidro, someter a ignición sobre un mechero hasta obtener color rojo durante 10 minutos y enfriar. Disolver en 2 ml de agua recientemente destilada, calentar si fuera necesario, y agregar lentamente 2 ml de molibdato de amonio (SR): se debe producir color amarillo intenso.

Determinación del pH <250>

Preparar una suspensión de Dióxido de Silicio al 5 %: el pH debe estar comprendido entre 4 y 8.

Pérdida por calcinación <670>

Calcinar aproximadamente 1 g de Dióxido de Silicio exactamente pesado, a 1.000 ± 25 °C durante 2 horas: no debe perder más de 15 % de su peso.

Límite de cloruro y sulfato <560>

Cloruro - Calentar a ebullición 5 g de Dióxido de Silicio en 50 ml de agua con un refrigerante durante 2 horas, enfriar y filtrar. Una porción de 7 ml del filtrado no debe presentar más cloruro que el correspondiente a 1,0 ml de ácido clorhídrico 0,020 N (1.000 ppm).

Sulfato - Una porción de 10 ml del filtrado obte-

nido en el ensayo para *Cloruro*, no debe presentar más sulfato que el correspondiente a 5,0 ml de ácido sulfúrico 0,020 N (5.000 ppm).

Límite de arsénico <540>

Método I. Transferir 4,0 g de Dióxido de Silicio a una cápsula de platino, agregar 5 ml de ácido nítrico y 35 ml de ácido fluorhídrico y evaporar en un baño de vapor. Enfriar, agregar 5 ml de ácido perclórico, 10 ml de ácido fluorhídrico y 10 ml de ácido sulfúrico y evaporar sobre una placa calefactora hasta la producción de gases densos. Enfriar, transferir cuidadosamente a un vaso de precipitado de 100 ml con la ayuda de algunos mililitros de ácido clorhídrico y evaporar hasta sequedad. Enfriar, agregar 5 ml de ácido clorhídrico, diluir con agua hasta aproximadamente 40 ml y calentar para disolver el residuo obtenido. Enfriar, transferir a un matraz aforado de 100 ml, diluir a volumen con agua y mezclar. Emplear 25,0 ml de esta solución como *Solución muestra*. El límite es 3 ppm.

Límite de metales pesados <590>

Método I. Transferir 16,7 ml de *Solución muestra* empleada en el ensayo de *Límite de arsénico* a un vaso de precipitado de 100 ml y neutralizar frente al papel de tornasol con hidróxido de amonio. Ajustar con ácido acético 6 N hasta obtener un pH comprendido entre 3 y 4. Filtrar, empleando papel de filtro de velocidad de filtrado media, lavar con agua hasta obtener un volumen de filtrado y lavados de 40 ml y mezclar. El límite es 30 ppm.

Impurezas orgánicas volátiles <520>

Método II.

VALORACIÓN

Pesar exactamente alrededor de 500 mg de Dióxido de Silicio calcinado obtenido en el ensayo de *Pérdida por calcinación*, y transferir a un crisol de platino previamente pesado. Agregar 3 gotas de ácido sulfúrico y suficiente cantidad de alcohol para humedecer completamente la muestra. Agregar 15 ml de ácido fluorhídrico y evaporar hasta sequedad bajo campana de extracción, a una temperatura comprendida entre 95 y 105 °C [NOTA: evitar salpicaduras cerca del punto de sequedad]. Aumentar lentamente la temperatura hasta que todo el ácido se haya evaporado y calcinar a 1.000 ± 25 °C durante 30 minutos. Enfriar en un desecador y pesar. Si se observa residuo, repetir la operación, comenzando donde dice: "agregar 15 ml de ácido fluorhídrico...". La diferencia entre el peso final y el peso de la porción inicialmente calcinada es el peso de SiO₂ en la porción tomada.

ROTULADO

Indicar en el rótulo si Dióxido de Silicio es gel de sílice o sílice precipitada.

SILICIO COLOIDAL, DIÓXIDO DE

SiO₂ PM: 60,1 7631-86-9

Sinonimia - Sílica.

Definición - Dióxido de Silicio Coloidal, previamente calcinado a 1.000 °C, debe contener no menos de 99,0 por ciento y no más de 100,5 por ciento de SiO y debe cumplir con las siguientes especificaciones.

Caracteres generales - Polvo liviano, blanco, no arenoso de tamaño de partícula sumamente fino (aproximadamente 15 nm). Soluble en soluciones calientes de hidróxidos alcalinos; insoluble en agua, alcohol, otros solventes orgánicos y ácidos (excepto fluorhídrico).

CONSERVACIÓN

En envases bien cerrados.

ENSAYOS

Identificación

A - Proceder según se indica en el ensayo de *Identificación A* en *Dióxido de Silicio*.

B - [*Precaución : evitar el contacto con o-tolidina y realizar el ensayo bajo campana*]. Agregar 1 gota de la solución de silicomolibdato amarillo obtenido en el ensayo de *Identificación A* en un papel de filtro y evaporar el solvente. Agregar 1 gota de una solución saturada de o-toluidina en ácido acético glacial para reducir el silicomolibdato a azul de molibdeno y colocar el papel sobre hidróxido de amonio: se debe producir una mancha azul verdosa.

Determinación del pH <250>

Preparar una suspensión de Dióxido de Silicio Coloidal al 4 %: el pH debe estar comprendido entre 3,5 y 5,5.

Pérdida por calcinación <670>

Calcinar aproximadamente 1 g de Dióxido de Silicio Coloidal exactamente pesado a 1.000 ± 25 °C durante 2 horas: no debe perder más de 5,0 % de su peso.

Límite de arsénico <540>

Método I. Transferir 2,5 g de Dióxido de Silicio Coloidal a una crisol de platino, agregar 3 ml de ácido nítrico y 22 ml de ácido fluorhídrico y evaporar en un baño de vapor. Enfriar, agregar 3 ml de ácido perclórico, 7 ml de ácido fluorhídrico y 7 ml de ácido sulfúrico y evaporar sobre una placa calefactora hasta la producción de gases densos. Enfriar, transferir cuidadosamente a un vaso de precipitado de 100 ml con la ayuda de algunos mililitros de ácido clorhídrico y

evaporar hasta sequedad. Enfriar, agregar 5 ml de ácido clorhídrico, diluir con agua hasta aproximadamente 40 ml y calentar para disolver el residuo obtenido. Enfriar, transferir a un matraz aforado de 100 ml, diluir a volumen con agua y mezclar. Emplear 15,0 ml de esta solución como *Solución muestra*. El límite es 8 ppm.

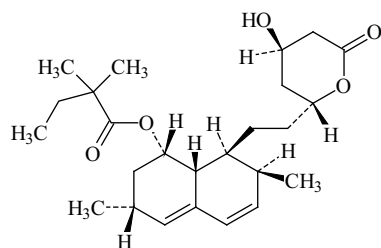
Impurezas orgánicas volátiles <520>

Método II.

VALORACIÓN

Proceder según se indica en *Valoración en Dióxido de Silicio*.

SIMVASTATINA



$C_{25}H_{38}O_5$ PM: 418,6 79902-63-9

Definición - Simvastatina es [1*S*-[1*α*,3*α*,7*β*,8*β*(2*S**,4*S**),8*αβ*]] Ácido 2,2-dimetil-butanoico 1,2,3,7,8,8*α*-hexahidro-3,7-dimetil-8-[2-(tetrahidro-4-hidroxi-6-oxo-2*H*-piran-2-il)etil]-1-naftalenil éster. Puede contener un antioxidante apropiado. Debe contener no menos de 98,0 por ciento y no más de 101,0 por ciento de $C_{25}H_{38}O_5$, calculado sobre la sustancia seca y debe cumplir con las siguientes especificaciones

Caracteres generales - Polvo blanco o casi blanco. Fácilmente soluble en cloroformo, metanol y alcohol; moderadamente soluble en propilenglicol; muy poco soluble en hexano; prácticamente insoluble en agua.

Sustancias de referencia - Simvastatina SR-FA. Lovastatina SR-FA.

CONSERVACIÓN

En envases bien cerrados bajo atmósfera de nitrógeno.

ENSAYOS

Identificación

A - Absorción infrarroja <460>. *En suspensión*.

B - Absorción ultravioleta <470>

Solvente: acetonitrilo.

Concentración: 10 µg por ml.

Determinación de la rotación óptica <170>

Rotación específica: Entre +285° y +298°.

Solución muestra: 5 mg por ml, en acetonitrilo.

Pérdida por secado <680>

Secar al vacío a 60 °C durante 3 horas: no debe perder más de 0,5 % de su peso.

Límite de metales pesados <590>

Método II. No más de 0,002 %.

Determinación del residuo de ignición <270>

No más de 0,1 %.

Pureza cromatográfica

Fase estacionaria - Emplear una placa para cromatografía en capa delgada (ver 100. *Cromatografía*) recubierta con gel de sílice para cromato-

grafía con indicador de fluorescencia, de 0,25 mm de espesor, previamente lavada con metanol y seca al aire.

Fase móvil - Ciclohexano, cloroformo y alcohol isopropílico (5:2:1), conteniendo 0,5 mg de butilhidroxitolueno por ml.

Diluyente - Preparar una solución de butilhidroxitolueno en acetonitrilo de aproximadamente 0,5 mg por ml.

Solución estándar - Disolver una cantidad exactamente pesada de Simvastatina SR-FA en *Diluyente* para obtener una solución de aproximadamente 0,2 mg por ml. Diluir la *Solución estándar* con *Diluyente* para obtener las *Soluciones estándar A, B y C* según se indica a continuación.

<i>Solución estándar</i>	<i>Dilución</i>
A	4 en 10
B	2 en 10
C	1 en 10

Solución muestra - Disolver una cantidad exactamente pesada de Simvastatina en *Diluyente* para obtener una solución de aproximadamente 20 mg por ml.

Revelador - Metanol y ácido sulfúrico (8:2).

Procedimiento - Aplicar por separado sobre la placa 4 µl de la *Solución estándar*, 4 µl de las *Soluciones estándar A, B y C* y 4 µl de la *Solución muestra*. Secar las aplicaciones con la ayuda de una corriente de nitrógeno y desarrollar los cromatogramas hasta que el frente del solvente haya recorrido aproximadamente tres cuartas partes de la longitud de la placa. Retirar la placa de la cámara, marcar el frente del solvente y dejar evaporar bajo una corriente de nitrógeno. Pulverizar sobre la placa con *Revelador*, calentar a 110 °C durante 30 minutos y examinar la placa de inmediato: a excepción de la mancha principal en el cromatograma obtenido a partir de la *Solución muestra*, ninguna mancha debe ser mayor en tamaño o intensidad que la mancha principal obtenida con la *Solución estándar A* (0,4 %) y la suma de todas las manchas secundarias obtenidas a partir de la *Solución muestra* no debe ser mayor de 1,0 %.

Límite de Lovastatina

Emplear los cromatogramas de la *Preparación muestra* y la *Preparación estándar* obtenidos en *Valoración* y calcular el porcentaje de lovastatina en la porción de Simvastatina en ensayo, relacionando las respuestas de los picos de lovastatina obtenidos a partir de la *Preparación muestra* y la *Preparación estándar*. No debe contener más de 1 %.

VALORACIÓN

Sistema cromatográfico - Emplear un equipo para cromatografía de líquidos con un detector ultravioleta ajustado a 238 nm y una columna de 33 mm × 4,6 mm con fase estacionaria constituida por octadecilsilano químicamente unido a partículas porosas de sílice de 3 a 10 µm de diámetro. El caudal debe ser aproximadamente 3 ml por minuto.

Fase móvil - Acetonitrilo y ácido fosfórico diluido (1 en 1.000) (50:50). Filtrar y desgasificar. Hacer los ajustes necesarios (ver *Aptitud del sistema en 100. Cromatografía*).

Diluyente - Acetonitrilo y fosfato monobásico de potasio 0,01 M (60:40). Filtrar y ajustar a pH 4,0 con ácido fosfórico.

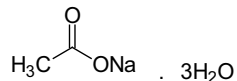
Preparación estándar - Disolver cantidades exactamente pesadas de Simvastatina SR-FA y Lovastatina SR-FA en *Diluyente* y diluir cuantitativamente y en etapas, si fuera necesario, para obtener una solución de aproximadamente 0,3 mg y 0,003 mg de cada una por ml.

Preparación muestra - Pesar exactamente alrededor de 30 mg de Simvastatina, transferir a un matraz aforado de 100 ml, disolver con *Diluyente* y completar a volumen con el mismo solvente.

Aptitud del sistema (ver 100. *Cromatografía*) - Cromatografiar la *Preparación estándar* y registrar las respuestas de los picos según se indica en *Procedimiento*: los tiempos de retención relativos deben ser aproximadamente 0,65 para lovastatina y 1,0 para simvastatina; la resolución *R* entre los picos de simvastatina y lovastatina no debe ser menor de 3,0; la eficiencia de la columna no debe ser menor de 2.000 platos teóricos; el factor de asimetría no debe ser mayor de 2,0; la desviación estándar relativa para inyecciones repetidas no debe ser mayor de 1,0 %.

Procedimiento - Inyectar por separado en el cromatógrafo volúmenes iguales (aproximadamente 5 µl) de la *Preparación estándar* y la *Preparación muestra*, registrar los cromatogramas y medir las respuestas de los picos principales. Calcular la cantidad de C₂₅H₃₈O₅ en la porción de Simvastatina en ensayo.

SODIO, ACETATO DE



$\text{C}_2\text{H}_3\text{NaO}_2 \cdot 3\text{H}_2\text{O}$ PM: 136,1 6131-90-4

$\text{C}_2\text{H}_3\text{NaO}_2$ PM: 82,0 127-09-3

Definición - Acetato de Sodio debe contener no menos de 99,0 por ciento y no más de 101,0 por ciento de $\text{C}_2\text{H}_3\text{NaO}_2$, calculado sobre la sustancia seca. Acetato de Sodio puede contener tres moléculas de agua de hidratación o ser anhidro y debe cumplir con las siguientes especificaciones.

Caracteres generales - Polvo granuloso cristalino o escamas blancas o cristales transparentes incoloros o blancos. Acetato de Sodio trihidrato es eflorescente al calor y al aire seco; muy soluble en agua; soluble en alcohol. Acetato de Sodio anhidro es higroscópico; muy soluble en agua; moderadamente soluble en alcohol.

CONSERVACIÓN

En envases de cierre perfecto.

ENSAYOS

Identificación

A - Debe responder a los ensayos para *Acetato* <410>.

B - Debe responder a los ensayos para *Sodio* <410>.

Determinación del pH <250>

Preparar una solución de Acetato de Sodio en agua libre de dióxido de carbono que contenga el equivalente a 30 mg de Acetato de Sodio anhidro por ml: el pH de esta solución debe estar comprendido entre 7,5 y 9,2.

Pérdida por secado <680>

Secar una porción de Acetato de Sodio a 120 °C hasta peso constante. No debe perder más de 1,0 % de su peso en la forma anhidra y la pérdida debe estar comprendida entre 38,0 % y 41,0 % de su peso para la forma trihidrato.

Sustancias insolubles

Disolver una porción de Acetato de Sodio equivalente a 20 g de la forma anhidra en 150 ml de agua, calentar a ebullición y digerir en un recipiente cubierto en un baño de vapor durante 1 hora. Filtrar a través de un crisol filtrante, previamente pesado, lavar el residuo y secar a 105 °C hasta peso constante: el peso del residuo no debe ser mayor de 10 mg (0,05 %).

Límite de cloruro y sulfato <560>

Cloruro - Una porción de Acetato de Sodio equivalente a 1,0 g de forma anhidra no debe presentar más cloruro que el correspondiente a 0,50 ml de ácido clorhídrico 0,02 N (350 ppm).

Sulfato - Una porción de Acetato de Sodio equivalente a 10 g de la forma anhidra no debe presentar más sulfato que el correspondiente a 0,50 ml de ácido sulfúrico 0,02 N (50 ppm).

Calcio y magnesio

A 20 ml de una solución de Acetato de Sodio que contenga el equivalente a 10 mg de acetato de sodio anhidro por ml, agregar 2 ml de hidróxido de sodio 6 N, 2 ml de oxalato de amonio (SR) y 2 ml de fosfato dibásico de sodio (SR): no se debe producir turbidez durante 5 minutos.

Potasio

Disolver una porción de Acetato de Sodio equivalente a 3 g de acetato de sodio anhidro en 5 ml de agua, agregar ácido acético 1 N gota a gota hasta que la solución sea ligeramente ácida y agregar 5 gotas de cobaltonitrito de sodio (SR): no se debe desarrollar precipitado.

Determinación de aluminio <140>

ACETATO DE SODIO DESTINADO A LA PREPARACIÓN DE SOLUCIONES PARA HEMODIÁLISIS.

Preparar la *Solución muestra* empleando 10 g de Acetato de Sodio. El límite es 0,2 µg por g.

Límite de metales pesados <590>

Método I. Disolver una porción de Acetato de Sodio equivalente a 4,2 g de la forma anhidra en agua y llevar a 50 ml con agua (*Solución madre*). Transferir 12 ml de esta solución a un tubo de comparación de 50 ml (*Solución estándar*). Transferir 11 ml de la *Solución madre* a un tubo de comparación que contenga 1,0 ml de *Solución estándar de plomo (Solución control)*. Transferir 1,0 ml de *Solución estándar de plomo* a un tubo de comparación y agregar 11 ml de agua. Proceder según se indica en *Procedimiento*, excepto que se debe omitir la dilución a 50 ml. El límite es 10 ppm.

Impurezas orgánicas volátiles <520>

Método IV.

VALORACIÓN

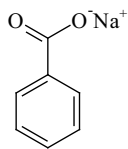
Pesar exactamente alrededor del equivalente a 200 mg de acetato de sodio anhidro, disolver en 25 ml de ácido acético glacial y calentar hasta disolver si fuera necesario. Agregar 2 gotas de *p*-naftolbenceína (SR) y titular con ácido perclórico 0,1 N. Realizar una determinación con un blanco y hacer las correcciones necesarias (ver 780. *Volumetría*). Cada ml de ácido perclórico 0,1 N equivale a

8,20 mg de $C_2H_3NaO_2$.

ROTULADO

Indicar en el rótulo si Acetato de Sodio es anhidro o trihidrato y si está destinado para la preparación de soluciones para hemodiálisis.

SODIO, BENZOATO DE



$C_7H_5NaO_2$

PM: 144,1

532-32-1

Definición - Benzoato de Sodio es la Sal sódica del ácido benzoico. Debe contener no menos de 99,0 por ciento y no más de 100,5 por ciento de $C_7H_5NaO_2$, calculado sobre la sustancia anhidra y debe cumplir con las siguientes especificaciones.

Caracteres generales - Polvo granuloso o cristalino blanco, inodoro o prácticamente inodoro. Estable al aire. Fácilmente soluble en agua; moderadamente soluble en alcohol.

CONSERVACIÓN

En envases bien cerrados.

ENSAYOS

Identificación

Debe responder a los ensayos para *Sodio* y para *Benzoato* <410>.

Alcalinidad

Disolver 2 g de Benzoato de Sodio en 20 ml de agua caliente y agregar 2 gotas de fenolftaleína (SR): puede presentar coloración rosada que debe desaparecer al agregar 0,20 ml de ácido sulfúrico 0,10 N.

Determinación de agua <120>

Titulación volumétrica directa. No más de 1,5 %.

Límite de metales pesados <590>

Disolver 4,0 g de Benzoato de Sodio en 40 ml de agua, agregar gota a gota agitando vigorosamente 10 ml de ácido clorhídrico 3 N y filtrar. El límite es 0,001 %.

Impurezas orgánicas volátiles

Método II.

VALORACIÓN

Pesar exactamente alrededor de 600 mg de Benzoato de Sodio, transferir a un erlenmeyer de 250 ml, agregar 100 ml de ácido acético glacial y agitar hasta disolver. Agregar 2 gotas de cristal violeta (SR) y titular con ácido perclórico 0,1 N (SV) hasta punto final verde. Realizar una determinación con un blanco y hacer las correcciones necesarias. Cada ml de ácido perclórico 0,1 N equivale a 14,41 mg de $C_7H_5NaO_2$.

CARBONATO DE SODIO

Na ₂ CO ₃	PM: 106,0	497-19-8
Monohidrato	PM: 124,0	5968-11-6

Definición - Carbonato de Sodio es anhidro o contiene una molécula de agua de hidratación. Debe contener no menos de 99,5 por ciento y no más de 100,5 por ciento de Na₂CO₃, calculado sobre la sustancia seca y debe cumplir con las siguientes especificaciones.

Caracteres generales - Polvo cristalino o granular o cristales incoloros o blancos. Estable al aire en condiciones normales. Al exponer al aire seco a una temperatura mayor de 50 °C, la sal hidratada fluoresce y a 100 °C, se torna anhidra. Fácilmente soluble en agua; muy soluble en agua a ebullición.

CONSERVACIÓN

En envases bien cerrados.

ENSAYOS

Identificación

A - Debe responder a los ensayos para *Sodio* <410>.

B - Debe responder a los ensayos para *Carbonato* <410>.

Pérdida por secado <680>

Pesar exactamente alrededor de 2 g de Carbonato de Sodio, secar a 300 °C durante 4 horas: la forma anhidra no debe perder más de 0,5 % de su peso y la forma hidratada entre 12,0 % y 15,0 %.

Límite de metales pesados <590>

Disolver 2,0 g de Carbonato de Sodio en 10 ml de agua, agregar 1 gota de fenolftaleína (SR) y neutralizar agregando ácido clorhídrico gota a gota. Calentar la solución obtenida a ebullición y neutralizar nuevamente agregando ácido clorhídrico gota a gota. Enfriar y diluir con agua a 25 ml. El límite es 0,001 %.

Impurezas orgánicas volátiles <520>

Método I.

VALORACIÓN

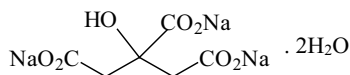
Transferir la porción de Carbonato de Sodio seco obtenido en *Pérdida por secado* a un erlenmeyer con la ayuda de 50 ml de agua, agregar 4 gotas de rojo de metilo (SR). Titular con ácido clorhídrico 1 N (SV), agregando el ácido lentamente y con agitación constante, hasta que la solución se torne ligeramente rosada. Calentar la solución obtenida a ebullición, enfriar y continuar la titulación. Calentar nuevamente a ebullición y volver a titular, si es necesario, hasta que el color rosa pálido no cambie por la ebullición conti-

nua. Cada ml de ácido clorhídrico 1 N equivale a 52,99 mg de Na₂CO₃.

ROTULADO

Indicar en el rótulo si Carbonato de Sodio es anhidro o hidratado.

SODIO, CITRATO DE



$\text{C}_6\text{H}_5\text{Na}_3\text{O}_7 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ PM: 294,1 68-04-2

Definición - Citrato de Sodio es Ácido 2-Hidroxiopropan-1,2,3-tricarboxilato de sodio. Debe contener no menos de 99,0 por ciento y no más de 101,0 por ciento de $\text{C}_6\text{H}_5\text{Na}_3\text{O}_7$, calculado sobre la sustancia anhidra y debe cumplir con las siguientes especificaciones.

Caracteres generales - Polvo cristalino blanco, cristales o gránulos blancos. Delicuescente en ambientes húmedos. Fácilmente soluble en agua; prácticamente insoluble en alcohol.

CONSERVACIÓN

En envases herméticos.

ENSAYOS

Identificación

A - Disolver 10 g de Citrato de Sodio en agua libre de dióxido de carbono y diluir a 100 ml con el mismo solvente. A 1 ml de esta solución, agregar 4 ml de agua: la solución obtenida debe responder a los ensayos para *Citrato* <410>.

B - Un mililitro de una solución de Citrato de Sodio al 10 % en agua libre de dióxido de carbono debe responder a los ensayos para *Sodio* <410>.

Acidez o alcalinidad

Disolver 10 g de Citrato de Sodio en agua libre de dióxido de carbono y diluir a 100 ml con el mismo solvente. A 10 ml de esta solución, agregar 0,1 ml de fenolftaleína (SR1): no se deben consumir más de 0,2 ml de ácido clorhídrico 0,1 N o 0,2 ml de hidróxido de sodio 0,1 N para virar el indicador.

Determinación de agua <120>

Titulación volumétrica directa. Entre 11,0 y 13,0 %, determinado sobre 300 mg de Citrato de Sodio. [NOTA: luego de agregar la sustancia en ensayo, agitar durante 15 minutos y comenzar la titulación].

Límite de cloruro

Solución muestra - Disolver 10 g de Citrato de Sodio en agua libre de dióxido de carbono y diluir a 100 ml con el mismo solvente.

Procedimiento - Transferir 15 ml de *Solución muestra* y proceder según de indica en 560. *límite de Cloruro.* Proceder del mismo modo con una solución control preparada tomando 0,1 ml de ácido clorhídrico 0,02 N y diluyendo a 15 ml con agua. Luego de 5 minutos, si la *Solución muestra* presenta

opalescencia, esta no debe ser más intensa que la del control (50 ppm).

Límite de sulfato

Solución muestra - Disolver 10 g de Citrato de Sodio en agua libre de dióxido de carbono y diluir a 100 ml con el mismo solvente.

Procedimiento - Transferir 15 ml de *Solución muestra* y proceder según de indica en 560. *Límite de Sulfato.* Proceder del mismo modo con una solución control preparada con 0,16 ml de ácido sulfúrico 0,01 N y diluyendo a 15 ml con agua. Luego de 5 minutos, si la *Solución muestra* presenta opalescencia, esta no debe ser más intensa que la del control (150 ppm).

Límite de metales pesados <590>

Método IV. Emplear 12 ml de una solución de Citrato de Sodio al 10 % en agua libre de dióxido de carbono como *Solución muestra*. Preparar la *Solución estándar* empleando *Solución estándar de plomo* (1 ppm). El límite es 10 ppm.

Límite de oxalato

Disolver 500 mg de Citrato de Sodio en 4 ml de agua, agregar 3 ml de ácido clorhídrico, 1 g de granalla de cinc, calentar a ebullición durante 1 minuto y dejar reposar durante 2 minutos. Transferir el sobrenadante a un tubo de ensayo que contenga 0,25 ml de solución de clorhidrato de fenilhidracina (1 en 100) y calentar a ebullición. Enfriar rápidamente, transferir a una probeta y agregar igual volumen de ácido clorhídrico y 0,25 ml de solución de ferricianuro de potasio (1 en 20). Agitar y dejar reposar durante 30 minutos. Proceder del mismo modo con 4 ml de una solución de 0,05 mg de ácido oxálico por ml para obtener una solución control. Luego de 5 minutos, la solución obtenida debe presentar un color más intenso que la del control (300 ppm).

Ensayo de piretógenos <340>

Cuando Citrato de Sodio esté destinado a la preparación de formas farmacéuticas de gran volumen para administración parenteral, debe cumplir con los requisitos del ensayo. Inyectar 10 ml de una solución, recientemente preparada, de Citrato de Sodio de aproximadamente 10 mg por ml y 7,5 mg por ml de cloruro de calcio libre de piretógenos en *agua para inyectables*, por kg de peso corporal del conejo.

VALORACIÓN

Pesar exactamente alrededor de 150 mg de Citrato de Sodio, disolver en 20 ml de ácido acético anhidro, calentar a aproximadamente 50 °C y dejar enfriar. Agregar 0,25 ml de p-naftolbenceína (SR) y titular con ácido perclórico 0,1 N (SV) hasta que

el indicador vire a color verde. Realizar una determinación con un blanco y hacer las correcciones necesarias (ver 780. *Volumetría*). Cada ml de ácido perclórico 0,1 N equivale a 8,60 mg de $C_6H_5Na_3O_7$.

SODIO, CLORURO DE

NaCl PM: 58,4 7647-14-5

Definición - Cloruro de Sodio debe contener no menos de 99,0 por ciento ni más de 100,5 por ciento de NaCl calculado sobre la sustancia seca y debe cumplir con las siguientes especificaciones.

Caracteres generales - Polvo blanco, cristalino o cristales incoloros. Higroscópico. Fácilmente soluble en agua; prácticamente insoluble en alcohol.

CONSERVACIÓN

En envases bien cerrados.

ENSAYOS

Identificación

A - Una solución de Cloruro de Sodio debe responder a los ensayos para *Sodio* <410>.

B - Disolver 3 mg de Cloruro de Sodio en 2 ml de agua, acidificar con ácido nítrico diluido y agregar 0,04 ml de nitrato de plata (SR). Agitar y dejar reposar: debe formarse un precipitado blanco cuajoso. Centrifugar y lavar el precipitado con tres porciones de 1 ml de agua. Realizar esta operación rápidamente protegiendo de la luz intensa. Suspender el precipitado en 2 ml de agua y agregar 1,5 ml de hidróxido de amonio 10 N: el precipitado debe disolverse fácilmente, exceptuando algunas partículas grandes que pueden hacerlo más lentamente.

Acidez o alcalinidad

Disolver 5,0 g de Cloruro de Sodio en agua libre de dióxido de carbono y diluir con agua libre de dióxido de carbono a 25 ml. Transferir 20 ml a un matraz y agregar 0,1 ml de azul de bromotimol (SR1): no se debe consumir más de 0,5 ml de ácido clorhídrico 0,01 N o hidróxido de sodio 0,01 N para virar el color de la solución.

Límite de bromuro

Solución de cloramina T - Preparar una solución que contenga aproximadamente 0,1 mg de cloramina T por ml.

Solución estándar - Preparar una solución que contenga 3 mg de bromuro de potasio por litro. Transferir 5 ml de esta solución a un matraz aforado de 10 ml agregar 2,0 ml de rojo fenol (SR1) y 1,0 ml de *Solución de cloramina T* y mezclar. Luego de 2 minutos agregar 0,15 ml de tiosulfato de sodio 0,1 M, mezclar, completar a volumen y mezclar.

Solución muestra - Disolver 1,0 g de Cloruro de Sodio en agua libre de dióxido de carbono y diluir con el mismo solvente a 5 ml. Transferir 0,5 ml de esta solución a un matraz aforado de 10 ml, agregar 4,0 ml de agua, 2,0 ml de rojo fenol (SR1) y 1,0 ml

de *Solución de cloramina T* y mezclar inmediatamente. Luego de 2 minutos agregar 0,15 ml de tiosulfato de sodio 0,1 N, completar a volumen y mezclar.

Procedimiento - Determinar las absorbancias de la *Solución estándar* y la *Solución muestra* con un espectrofotómetro a 590 nm empleando agua como blanco: la absorbancia de la *Solución muestra* no debe ser mayor que la absorbancia de la *Solución estándar*.

Ioduro

Humedecer 5 g de Cloruro de Sodio mediante el agregado gota a gota de 0,15 ml de una solución recientemente preparada de nitrito de sodio al 10 %, 2 ml de ácido sulfúrico 1 N, 25 ml de almidón libre de ioduro y 25 ml de agua. Dejar reposar durante 5 minutos y examinar a la luz natural: no debe observarse coloración azul.

Aluminio

[NOTA: cuando en el rótulo se indique que Cloruro de sodio esté destinado a la preparación de soluciones para diálisis de uso peritoneal, hemodiálisis o hemofiltración, debe cumplir con este requisito.]

Solución reguladora de acetato - Disolver 50 g de acetato de amonio en 150 ml de agua, ajustar con ácido acético glacial a pH 6,0, completar con agua a 250 ml y mezclar.

Solución estándar - Preparar una mezcla de 2,0 ml de solución de aluminio (2 ppm) (SL), 10 ml de *Solución reguladora de acetato* y 98 ml de agua. Realizar una extracción con dos porciones de 20 ml y una porción de 10 ml de una solución de 8-hidroxiquinolina en cloroformo al 0,5 %. Reunir los extractos clorofórmicos en un matraz aforado de 50 ml, completar a volumen con cloroformo y mezclar.

Solución muestra - Disolver 20,0 g de Cloruro de Sodio en 100 ml de agua y agregar 10 ml de *Solución reguladora de acetato*. Realizar una extracción con dos porciones de 20 ml y una de 10 ml de una solución de 8-hidroxiquinolina en cloroformo al 0,5 %. Reunir los extractos clorofórmicos en un matraz aforado de 50 ml, completar a volumen con cloroformo y mezclar.

Solución blanco - Preparar una mezcla de 10 ml de *Solución reguladora de acetato* y 100 ml de agua. Realizar una extracción con dos porciones de 20 ml y una de 10 ml de una solución de 8-hidroxiquinolina en cloroformo al 0,5 %. Reunir los extractos clorofórmicos en un matraz aforado de 50 ml, completar a volumen con cloroformo y mezclar.

Procedimiento - Medir la intensidad de la fluorescencia de la *Solución estándar* y de la *Solución*

muestra en un fluorómetro a 518 nm, empleando una longitud de onda de excitación a 392 nm (ver 450. *Espectrofotometría de fluorescencia*). Emplear la *Solución blanco* y hacer las correcciones necesarias: la fluorescencia de la *Solución muestra* no debe ser mayor a la fluorescencia de la *Solución estándar* (0,2 µg por g).

Límite de magnesio y metales alcalinos terrestres

Solución reguladora - Disolver 5,4 g de cloruro de amonio en 20 ml de agua, agregar 20 ml de hidróxido de amonio y diluir con agua a 100 ml. El pH de la solución debe ser 10,0.

A 200 ml de agua agregar 0,1 g de clorhidrato de hidroxilamina, 10 ml de *Solución reguladora*, 1 ml de sulfato de cinc 0,1 M y aproximadamente 0,2 g de negro de eriocromo T, calentar aproximadamente a 40 °C y titular con edetato disódico 0,01 M (SV) hasta que el color violeta vire a azul oscuro. Agregar 10,0 g de Cloruro de Sodio, previamente disuelto en 100 ml de agua y si el color de la solución cambia a violeta, titular con edetato disódico 0,01 M (SV) hasta punto final color azul oscuro: no se deben consumir más de 2,5 ml de edetato disódico (0,01 %, calculado como calcio).

Límite de arsénico <540>

Método I. No más de 1 µg por g.

Límite de hierro

Solución muestra - Disolver 20,0 g de Cloruro de Sodio en agua libre de dióxido de carbono y diluir con el mismo solvente a 100 ml.

Procedimiento - A 10 ml de la *Solución muestra* agregar 2 ml de una solución de 0,2 g de ácido cítrico por ml y 0,1 ml de ácido tioglicólico. Mezclar, alcalinizar con amoníaco y diluir a 20 ml con agua. Proceder del mismo modo con una mezcla de 4 ml de *Solución estándar de hierro* (ver 580. *Límite de hierro*) 1 en 10 y 6 ml de agua para obtener una solución control. Luego de 5 minutos, si la *Solución muestra* presenta color rosa, esta no debe ser más intensa que la del control (2 µg por g).

Bario

Disolver 20,0 g de Cloruro de Sodio en agua libre de dióxido de carbono y diluir con el mismo solvente a 100 ml. A una porción de 5 ml de esta solución agregar 2 ml de ácido sulfúrico 2 N y 5 ml de agua (solución muestra) y a otra porción igual agregar 7 ml de agua (solución blanco). Luego de 2 horas, las soluciones deben ser igualmente claras.

Ferrocianuro

Disolver 2,0 g de Cloruro de Sodio en 6 ml de agua, agregar 0,5 ml de una mezcla de 5 ml de una solución de 10 mg de sulfato férrico amónico por

ml de ácido sulfúrico 0,1 N y 95 ml de una solución de sulfato férrico al 10 %. Luego de 10 minutos, la solución no debe presentar color azul.

Límite de sulfato

Solución muestra - Disolver 2,5 g de Cloruro de Sodio en 50 ml de agua.

Procedimiento - A 1,5 ml de Solución de sulfato (10 ppm) (SL1) agregar 1 ml de solución de cloruro de bario al 25 %, agitar y dejar reposar durante 1 minuto. Agregar 15 ml de *Solución muestra* y 0,5 ml de ácido acético 5 N y mezclar. Proceder de igual modo con 15 ml de solución de sulfato (10 ppm) (SL) para obtener una solución control. Luego de 5 minutos, si la solución muestra presenta opalescencia, esta no debe ser más intensa que la del control (200 ppm).

Nitritos

Disolver 20,0 g de Cloruro de Sodio en agua libre de dióxido de carbono y diluir con el mismo solvente a 100 ml. Transferir 10 ml a un matraz y agregar 10 ml de agua. Medir la absorbancia de la solución empleando una celda de 1 cm a 354 nm: la absorbancia no debe ser mayor de 0,01.

Límite de fosfatos

Solución de fosfato - Transferir 1 ml de solución de fosfato (5 ppm) (SL) a un matraz aforado de 100 ml y completar a volumen con agua. Transferir 2 ml de esta solución a un matraz, agregar 98 ml de agua y dejar reposar durante 10 minutos.

Solución muestra - Disolver 20,0 g de Cloruro de Sodio en agua libre de dióxido de carbono y diluir con el mismo solvente a 100 ml.

Procedimiento - Transferir 2 ml de la *Solución muestra* a un matraz aforado de 100 ml, completar a volumen con agua y agregar 4 ml de ácido sulfomolibdico (SR) y 0,1 ml de una mezcla de ácido clorhídrico 2 N y cloruro estannoso concentrado (SR) (10:1). Proceder del mismo modo con 2 ml de *Solución de fosfato* para obtener una solución control. Luego de 10 minutos, si la *Solución muestra* presenta color, este no debe ser más intenso que el de la solución control (25 ppm).

Límite de potasio

[NOTA: cuando en el rótulo se indique que Cloruro de Sodio esté destinado a la preparación de soluciones para diálisis de uso peritoneal, hemodiafiltración, debe cumplir con este requisito.]

Solución estándar - Disolver 1,144 g de cloruro de potasio previamente secado a 105 °C durante 3 horas en agua, diluir con el mismo solvente para obtener 1.000 ml y mezclar. Esta solución contiene aproximadamente 600 µg de potasio por ml. Diluir cuantitativamente para obtener no menos de tres

soluciones de concentraciones que se encuentren en el orden de la concentración de la muestra.

Solución muestra - Disolver 1 g de Cloruro de Sodio en agua, diluir con el mismo solvente para obtener 100 ml y mezclar.

Procedimiento - Medir la intensidad de emisión de la *Solución estándar* y de la *Solución muestra* al menos tres veces, en un espectrofotómetro de absorción atómica con corriente de aire de acetileno a 766,5 nm (ver 440. *Espectrofotometría de absorción y emisión atómica*). Realizar una curva de calibración con las respuestas obtenidas a partir de la *Solución estándar*, trazar la recta que mejor ajuste y determinar la concentración de potasio de la *Solución muestra*: no debe contener más de 0,05 %.

Límite de metales pesados <590>

Método I. No más de 5 ppm.

Pérdida por secado <680>

Secar a 105 °C durante 2 horas: no debe perder más de 0,5 % de su peso.

Ensayo de endotoxinas bacterianas <330>

Cuando en el rótulo se indique que Cloruro de Sodio esté destinado a la preparación de formas farmacéuticas inyectables, debe contener no más de 5 Unidades de Endotoxinas por gramo.

VALORACIÓN

Pesar exactamente alrededor de 50 mg de Cloruro de Sodio, disolver en 50 ml de agua y titular con nitrato de plata 0,1 N (SV), determinando el punto final potenciométricamente. Realizar una determinación con un blanco y hacer las correcciones necesarias (ver 780. *Volumetría*). Cada ml de nitrato de plata 0,1 N (SV) equivale a 5,84 mg de Cloruro de Sodio.

ROTULADO

Indicar en el rótulo cuando Cloruro de Sodio esté destinado a la preparación de formas farmacéuticas inyectables, soluciones para diálisis, hemodiálisis o hemofiltración.

SODIO, FLUORURO DE

NaF PM: 42,0 7681-49-4

Definición - Fluoruro de Sodio debe contener no menos de 98,0 por ciento y no más de 102,0 por ciento de NaF, calculado sobre la sustancia seca y debe cumplir con las siguientes especificaciones.

Caracteres generales - Polvo blanco, inodoro. Soluble en agua; insoluble en alcohol.

Sustancia de referencia - Fluoruro de Sodio SR-FA

CONSERVACIÓN

En envases bien cerrados.

ENSAYOS

Identificación

A - Transferir 1 g de Fluoruro de Sodio a un crisol de platino bajo una campana extractora bien ventilada, agregar 15 ml de ácido sulfúrico y cubrir el crisol con una pieza de vidrio transparente. Calentar el crisol en un baño de vapor durante 1 hora, retirar la cubierta de vidrio, enjuagarla con agua y secarla: se ataca la superficie del vidrio.

B - Una solución de Fluoruro de Sodio 1 en 25 debe responder a los ensayos para *Sodio* <410>.

Acidez o alcalinidad

Solución muestra - Disolver 2,5 g de Fluoruro de Sodio en agua libre de dióxido de carbono y diluir a 100 ml con el mismo solvente.

Procedimiento - En 40 ml de *Solución muestra*, disolver 2,5 g de nitrato de potasio y diluir a 50 ml con agua libre de dióxido de carbono. Enfriar a 0 °C y agregar 0,1 ml de solución de fenoltaleína (SR1). Si la solución resultante es incolora, no se debe consumir más de 1 ml de hidróxido de sodio 0,1 N para producir un cambio de color al rojo que persiste durante al menos 15 segundos. Si la solución resultante es roja, no se debe requerir más de 0,25 ml de ácido clorhídrico 0,1 N para producir un cambio de color.

Fluorosilicato

Calentar a ebullición la solución neutralizada del ensayo para *Acidez o alcalinidad* y titular en caliente con hidróxido de sodio 0,10 N hasta obtener un color rosado permanente: no deben consumirse más de 0,75 ml de hidróxido de sodio 0,10 N.

Cloruro

Disolver 300 mg de Fluoruro de Sodio en 20 ml de agua y agregar 200 mg de ácido bórico, 1 ml de ácido nítrico y 1 ml de nitrato de plata 0,1 N: cualquier turbidez producida no debe ser mayor que la

de un blanco al cual se le ha agregado 1,0 ml de ácido clorhídrico 0,0010 N (0,012 %).

Sulfato

Solución muestra - Disolver 250 mg de Fluoruro de Sodio en 10 ml de una solución saturada de ácido bórico y agregar 5 ml de agua y 0,6 ml de ácido clorhídrico al 25 % p/v.

Solución de comparación - A 10 ml de solución saturada de ácido bórico agregar 0,5 ml de ácido clorhídrico al 25 % p/v y 5 ml de solución de sulfato (10 ppm) (SL) y mezclar.

Procedimiento - A 1,5 ml de solución de sulfato (10 ppm) (SL1) agregar 1 ml de una solución de cloruro de bario al 25 %, agitar y dejar en reposo durante 1 minuto. Agregar 15 ml de *Solución muestra* y 0,5 ml ácido acético. Proceder del mismo modo con 15 ml de *Solución de comparación*. Luego de 5 minutos, si la *Solución muestra* presenta opalescencia, esta no debe ser más intensa que la de la *Solución de comparación* (200 ppm).

Límite de metales pesados <590>

Transferir 1 g de Fluoruro de Sodio a una cápsula o crisol de platino. Agregar 1 ml de agua, 3 ml de ácido sulfúrico bajo una campana extractora y calentar a una temperatura lo más baja posible hasta que todo el ácido sulfúrico se haya eliminado. Disolver el residuo en 20 ml de agua, neutralizar la solución frente a la fenoltaleína (SR) con hidróxido de amonio, agregar 1 ml de ácido acético glacial, diluir a 45 ml con agua, filtrar y emplear 30 ml del filtrado para el ensayo (0,003%).

Pérdida por secado <680>

Secar a 150 °C durante 4 horas: no debe perder más de 1,0 % de su peso.

Impurezas orgánicas volátiles <520>

Método I.

VALORACIÓN

[NOTA: almacenar todas las soluciones, excepto la *Solución reguladora*, en envases de plástico.]

Solución reguladora - Disolver 57 ml de ácido acético glacial, 58 g de cloruro de sodio y 4 g de ácido (1,2-ciclohexilendinitrilo)tetracético en 500 ml de agua. Ajustar a pH $5,25 \pm 0,25$ con hidróxido de sodio 5 N, diluir a 1 litro con agua y mezclar.

Preparación estándar A - Disolver cuantitativamente en agua una cantidad exactamente pesada de Fluoruro de Sodio SR-FA para obtener una solución de aproximadamente 420 µg por ml. Cada ml de esta solución contiene 190 µg de ion fluoruro (10^{-2} M).

Preparación estándar B - Transferir 25,0 ml de la *Preparación estándar A* a un matraz aforado de

250 ml, completar a volumen con agua y mezclar. Cada ml de esta solución contiene 19 µg de ión fluoruro por ml (10^{-3} M).

Preparación estándar C - Transferir 25,0 ml de la *Preparación estándar B* a un matraz aforado de 250 ml, completar a volumen con agua y mezclar. Cada ml de esta solución contiene 1,9 µg de ión fluoruro por ml (10^{-4} M).

Preparación muestra - Pesar exactamente alrededor de 100 mg de Fluoruro de Sodio, transferir a un matraz aforado de 250 ml y agregar 50 ml de agua. Mezclar durante 5 minutos, completar a volumen con agua y mezclar. Transferir 10,0 ml de esta solución a un matraz aforado de 50 ml, completar a volumen con agua y mezclar.

Procedimiento - Transferir 20 ml de cada una de las *Preparaciones estándar A, B y C* y 20 ml de la *Preparación muestra* a sendos vasos de precipitados de plástico, cada uno con una varilla de agitación recubierta de plástico. Transferir 20 ml de *Solución reguladora* a cada vaso de precipitados. Medir concomitantemente los potenciales en mV (ver 250. *Determinación del pH*) de las *Preparaciones estándar* y la *Preparación muestra*, con un medidor de pH con una reproducibilidad mínima de $\pm 0,2$ mV, equipado con un electrodo indicador específico para ión fluoruro y un electrodo de referencia de calomel. [NOTA: cuando se toman las mediciones, sumergir los electrodos en la solución, agitar con un agitador magnético hasta lograr el equilibrio (1 a 2 minutos) y registrar el potencial. Enjuagar los electrodos entre las mediciones, evitando dañar el cristal del electrodo específico]. Graficar el logaritmo de la concentración de ión fluoruro, en µg por ml, de las *Preparaciones estándar* en función del potencial, en mV, y calcular la ecuación de la recta que mejor ajuste. A partir del potencial medido de la *Preparación muestra* y la ecuación de la recta de respuesta del estándar, determinar la concentración *C*, en µg por ml, de ion fluoruro en la *Preparación muestra*. Calcular la cantidad en mg de NaF en la porción de Fluoruro de Sodio en ensayo, por la fórmula siguiente:

$$(42,0/19,0)(1,25C)$$

en la cual 42,0 es el peso molecular de fluoruro de sodio, 19,0 es el peso atómico del flúor y *C* es la concentración de fluoruro en µg por ml determinada a partir de la *Preparación muestra*.

SODIO, FOSFATO DIBÁSICO DE

$\text{Na}_2\text{HPO}_4 \cdot n\text{H}_2\text{O}$

Dodecahidrato	PM: 358,1	10039-32-4
Heptahidrato	PM: 268,1	7782-85-6
Dihidrato	PM: 178,0	10028-24-7
Monohidrato	PM: 159,9	118830-14-1
Anhidro	PM: 142,0	7558-79-4

Definición - Fosfato Dibásico de Sodio es anhidro o contiene una, dos, siete o doce moléculas de agua de hidratación. Debe contener no menos de 98,0 por ciento y no más de 100,5 por ciento de Na_2HPO_4 , calculado sobre la sustancia seca y debe cumplir con las siguientes especificaciones.

Caracteres generales - *Anhidro*: Polvo blanco que absorbe fácilmente humedad. Fácilmente soluble en agua; insoluble en alcohol. *Heptahidrato*: Sal granular o aglutinada incolora o blanca. Efloresce al aire caliente seco. Sus soluciones son alcalinas frente a la fenolftaleína (SR) y una solución 0,1 M tiene un pH de aproximadamente 9. Fácilmente soluble en agua; muy poco soluble en alcohol.

CONSERVACIÓN

En envases bien cerrados.

ENSAYOS

Identificación

Una solución de Fosfato Dibásico de Sodio (el equivalente de 1 parte de Na_2HPO_4 en 30) debe responder a los ensayos para *Sodio* <410> y *Fosfato* <410>.

Sustancias insolubles

Disolver una porción de Fosfato Dibásico de Sodio, equivalente a 5,0 g de Na_2HPO_4 , en 100 ml de agua caliente, filtrar a través de un crisol filtrante pesado previamente, lavar el residuo insoluble con agua caliente y secar a 105 °C durante 2 horas: el peso del residuo obtenido no debe ser mayor de 20 mg (0,4 %).

Límite de Arsénico <540>

Método I. Preparar la *Solución muestra* disolviendo una porción de Fosfato Dibásico de Sodio, equivalente a 187,5 mg de Na_2HPO_4 , en 35 ml de agua: el límite es 16 ppm.

Límite de cloruro y sulfato <560>

Cloruro - Una porción de Fosfato Dibásico de Sodio, equivalente a 0,5 g de Na_2HPO_4 , no debe

presentar más cloruro que el correspondiente a 0,42 ml de ácido clorhídrico 0,020 N (0,06 %).

Sulfato - Una porción de Fosfato Dibásico de Sodio, equivalente a 0,1 g de Na_2HPO_4 , no debe presentar más sulfato que el correspondiente a 0,2 ml de ácido sulfúrico 0,020 N (0,2 %).

Límites de metales pesados <590>

Solución muestra - Disolver una porción de Fosfato Dibásico de Sodio, equivalente a 2,1 g de Na_2HPO_4 , en suficiente agua para obtener 50 ml.

Solución estándar - Transferir 1,0 ml de la *Solución estándar de plomo* (10 ppm) y 11 ml de agua a un tercer tubo de Nessler.

Solución control - Transferir 12 ml de *Solución muestra* a un tubo de Nessler de 50 ml y transferir 11 ml de esta solución a un segundo tubo de Nessler que contenga 1,0 ml de *Solución de plomo estándar* (10 ppm).

Procedimiento - Proceder según se indica para *Método I*, omitiendo la dilución a 50 ml: el límite es 0,002 %.

Pérdida por secado <680>

Secar a 105 °C hasta peso constante: la forma anhidra no debe perder más de 5,0 % de su peso; el monohidrato debe perder entre 10,3 y 12,0 % de su peso; el dihidrato debe perder entre 18,5 y 21,5 % de su peso; el heptahidrato debe perder entre 43,0 y 50,0 % de su peso y el dodecahidrato debe perder entre 55,0 y 64,0 % de su peso.

VALORACIÓN

Transferir 40,0 ml de ácido clorhídrico 1 N a un vaso de precipitados de 250 ml, agregar 50 ml de agua y titular potenciométricamente con hidróxido de sodio 1 N (SV). Registrar el volumen de hidróxido de sodio 1 N consumido como blanco. Transferir una porción de Fosfato Dibásico de Sodio, exactamente pesada, equivalente a 2,5 g de Na_2HPO_4 , a un vaso de precipitados de 250 ml, agregar 40 ml de ácido clorhídrico 1 N y 50 ml de agua, agitar hasta disolución y proceder según se indica en *Valoración en Fosfato Dibásico de Potasio* comenzando donde dice: "Titular el exceso de ácido..". Cuando *A* es igual o menor que *B*, cada ml del volumen *A* de hidróxido de sodio 1 N equivale a 142,0 mg de Na_2HPO_4 . Cuando *A* es mayor que *B*, cada ml del volumen $2B - A$ de hidróxido de sodio 1 N equivale a 142,0 mg de Na_2HPO_4 .

ROTULADO

Indicar en el rótulo el tipo de hidratación de Fosfato dibásico de Sodio o si es anhidro.

SODIO, HIDRÓXIDO DE

NaOH PM: 40,0 1310-73-2

Definición - Hidróxido de Sodio debe contener no menos de 95,0 por ciento y no más de 100,5 por ciento de álcali total, calculado como NaOH, y no más de 3,0 por ciento de Na_2CO_3 y debe cumplir con las siguientes especificaciones.

Caracteres generales - Masas blancas o casi blancas, presentadas en forma de varillas, lentejas, cilindros o fragmentos irregulares. Duro, quebradizo. Muestra fractura cristalina. Absorbe rápidamente dióxido de carbono y humedad en exposición al aire. Fácilmente soluble en agua y alcohol.

CONSERVACIÓN

En envases de cierre perfecto.

ENSAYOS

Precaución - Manipular con sumo cuidado, ya que es altamente cáustico.

Identificación

Una solución de Hidróxido de Sodio al 4 % debe responder a los ensayos para *Sodio* <410>.

Sustancias insolubles y materia orgánica

Una solución de Hidróxido de Sodio al 5 % debe ser transparente e incolora o ligeramente coloreada.

Potasio

Acidificar 5 ml de una solución de Hidróxido de Sodio al 5 % con ácido acético 6 N, agregar 5 gotas de cobaltonitrito de sodio (SR): no se debe formar precipitado.

Límite de metales pesados <590>

Disolver 0,67 g de Hidróxido de Sodio en una mezcla de 5 ml de agua y 7 ml de ácido clorhídrico 3 N. Calentar a ebullición, enfriar y diluir con agua a 25 ml. El límite es 30 ppm.

VALORACIÓN

Pesar exactamente alrededor de 1,5 g de Hidróxido de Sodio, disolver en 40 ml de agua libre de dióxido de carbono y enfriar a temperatura ambiente. Agregar fenolftaleína (SR) y titular con ácido sulfúrico 1 N (SV). Registrar el volumen de ácido consumido hasta la desaparición del color rosado del indicador, agregar naranja de metilo (SR) y continuar la titulación hasta un color rosado persistente. Realizar una determinación con un blanco y hacer las correcciones necesarias (ver 780. *Volumetría*). Cada ml de ácido sulfúrico 1 N equivale a 40,00 mg de álcali total, calculado como NaOH y cada ml de ácido consumido en la titulación con naranja de metilo equivale a 106,0 mg de Na_2CO_3 .

SODIO, LAURIL SULFATO DE

151-21-3

Definición - Lauril Sulfato de Sodio es una mezcla de sulfatos sódicos de alquilo que contiene principalmente lauril sulfato de sodio $[\text{CH}_3(\text{CH}_2)_{10}\text{CH}_2\text{OSO}_3\text{Na}]$. El contenido de sulfatos sódicos de alquilo no debe ser menor de 85,0 por ciento y debe cumplir con las siguientes especificaciones.

Caracteres generales - Cristales pequeños blancos o amarillo pálido. Fácilmente soluble en agua, formando una solución opalescente.

CONSERVACIÓN

En envases bien cerrados.

ENSAYOS

Identificación

A - Someter a ignición aproximadamente 500 mg de Lauril Sulfato de Sodio, a una temperatura de 800 °C, hasta que el residuo carbonoso se consuma y disolver en 10 ml de agua. Debe responder a los ensayos para *Sodio* <410>.

B - Preparar una solución de Lauril Sulfato de Sodio (1 en 10), acidificar con ácido clorhídrico y calentar a ebullición suave durante 20 minutos. Debe responder a los ensayos para *Sulfato* <410>.

C - Disolver 100 mg de Laurilsulfato de sodio en 10 ml de agua y mezclar: se debe observar la formación de espuma en gran cantidad.

Alcalinidad

Disolver 1,0 g de Lauril Sulfato de Sodio en 100 ml de agua, agregar rojo de fenol (SR) y titular con ácido clorhídrico 0,10 N: no se deben consumir más de 0,60 ml para virar el color del indicador.

Límites de metales pesados <590>

Método II. No más de 20 ppm.

Impurezas orgánicas volátiles <520>

Método II.

Cloruro de sodio

Pesar exactamente alrededor de 5 g de Lauril Sulfato de Sodio, transferir a un erlenmeyer y disolver en aproximadamente 50 ml de agua. Neutralizar la solución con ácido nítrico 0,8 N, emplear papel de tornasol como indicador y agregar 2 ml de cromato de potasio (SR). Titular con nitrato de plata 0,1 N (SV). Realizar una determinación con un blanco y hacer las correcciones necesarias (ver 780. *Volumetría*). Cada ml de nitrato de plata 0,1 N equivale a 5,84 mg de NaCl.

Sulfato de sodio

Solución de nitrato de plomo - Disolver 33,1 g de nitrato de plomo en agua y diluir a 1 litro.

Procedimiento - Pesar exactamente alrededor de 1 g de Lauril Sulfato de Sodio, transferir a un vaso de precipitado de 250 ml, agregar 35 ml de agua y calentar hasta disolver. Agregar a la solución caliente 2 ml de ácido nítrico 1 N, mezclar y agregar 50 ml de alcohol. Calentar a ebullición y agregar lentamente y en agitación 10 ml de *Solución de nitrato de plomo*. Tapar el vaso de precipitado, calentar a ebullición suavemente durante 5 minutos y dejar sedimentar. [NOTA: si el sobrenadante es turbio, dejar en reposo durante 10 minutos, calentar a ebullición y dejar sedimentar]. Mientras la solución aún esté caliente, decantar todo el líquido sobrenadante a través de un papel de filtración rápida de 9 cm de diámetro. Lavar el residuo cuatro veces por decantación con porciones de 50 ml de alcohol al 50 %, pasando el sobrenadante a través del papel de filtro. Transferir el papel de filtro al vaso de precipitado original y agregar 30 ml de agua, 20 ml de edetato disódico 0,05 M (SV) y 1 ml de solución reguladora de amoníaco-cloruro de amonio (SR). Calentar suavemente para disolver el precipitado, agregar 0,2 ml de negro de eriocromo (SR). Titular con sulfato de cinc 0,05 M (SV). Realizar una determinación con un blanco y hacer las correcciones necesarias (ver 780. *Volumetría*). Cada ml de edetato disódico 0,05 M equivale a 7,10 mg de Na_2SO_4 .

Alcoholes no sulfatados

Pesar exactamente alrededor de 10 g de Lauril Sulfato de Sodio, disolver en 100 ml de agua y agregar 100 ml de alcohol. Transferir la solución obtenida a una ampolla de decantación y extraer con tres porciones de 50 ml de éter de petróleo. Reunir los extractos etéreos. [NOTA: si se forma una emulsión, puede agregarse cloruro de sodio para favorecer la separación de las dos fases]. Lavar los extractos combinados con tres porciones de 50 ml de agua y secar con sulfato de sodio anhidro. Filtrar, evaporar en un baño de vapor hasta que el olor a éter de petróleo sea imperceptible, secar el residuo a 105 °C durante 30 minutos, enfriar y pesar. El peso del residuo no debe ser mayor de 4,0 % del peso del Lauril Sulfato de Sodio en ensayo.

Alcoholes totales

Pesar exactamente alrededor de 5 g de Lauril Sulfato de Sodio, transferir a un matraz de Kjeldahl de 800 ml y agregar 150 ml de agua, 50 ml de ácido clorhídrico y material poroso. Conectar a un refrigerante, calentar cuidadosamente para evitar la formación excesiva de espuma y luego calentar a ebullición durante 4 horas. Enfriar el matraz, enjuagar el refri-

gerante con éter, recolectando el éter en el matraz. Transferir el contenido a una ampolla de decantación de 500 ml, enjuagar el matraz dos veces con éter y agregar los lavados a la ampolla de decantación. Extraer la solución con dos porciones de 75 ml de éter, evaporar los extractos etéreos combinados en un vaso de precipitado, previamente pesado, en un baño de vapor, secar el residuo a 105 °C durante 30 minutos, enfriar y pesar. El residuo obtenido correspondiente a los alcoholes totales, no debe ser menor de 59,0 % del peso del Lauril Sulfato de Sodio en ensayo.

VALORACIÓN

Pesar exactamente alrededor de 1,15 g de Lauril-sulfato de sodio, transferir a un matraz aforado de 1 litro, disolver con agua, calentando suavemente si fuera necesario, y completar a volumen con el mismo solvente. Transferir 20 ml de esta solución a un recipiente apropiado, agregar 15 ml de cloroformo y 10 ml de Solución de bromuro de dimidio- azul sulfán (SR). Titular con cloruro de bencetonio 0,004 M (SV), mezclando y permitiendo que las capas se separen antes de cada agregado, hasta que el color rosa de la capa de cloroformo desaparezca completamente y aparezca un color azul grisáceo.

SODIO, METABISULFITO DE

Na₂S₂O₅ PM: 190,1 7681-57-4

Definición.- Metabisulfito de Sodio es Pirosulfito disódico. Debe contener no menos de 95,0 por ciento y no más de 100,5 por ciento de Na₂S₂O₅ y debe cumplir con las siguientes especificaciones.

Caracteres generales - Polvo cristalino incoloro o blanco o casi blanco. Fácilmente soluble en agua; ligeramente soluble en alcohol.

CONSERVACIÓN

En envases inactivos bien cerrados.

Identificación

A - Disolver 0,2 g de iodo y 0,4 g de yoduro de potasio en 1 ml de agua y diluir a 10 ml con agua. A 0,4 ml de esta solución agregar 8 ml de agua y 1 ml de una solución de Metabisulfito de Sodio al 0,5 % en agua libre de dióxido de carbono. Esta solución debe ser incolora y debe responder a los ensayos para *Sulfato* <410>.

B - Disolver 5,0 g de Metabisulfito de Sodio en agua libre de dióxido de carbono y diluir a 100 ml con el mismo solvente. La solución obtenida debe responder a los ensayos para *Sodio* <410>.

Determinación del pH <250>

El pH de la solución del ensayo en *Identificación B* debe estar comprendido entre 3,5 y 5,0.

Tiosulfato

A 5 ml de la solución de ensayo en *Identificación B* agregar 5 ml de ácido clorhídrico diluido: la solución debe permanecer transparente durante por lo menos 15 minutos.

Límite de hierro

Solución muestra - Disolver 5,0 g de Metabisulfito de Sodio en agua libre de dióxido de carbono y diluir a 100 ml con el mismo solvente.

Procedimiento - A 10 ml de *Solución muestra*, agregar 2 ml de solución de ácido cítrico al 20 %, 0,1 ml de ácido tioglicólico y mezclar. Agregar suficiente cantidad de solución de amoníaco, preparada disolviendo 67 g de amoníaco concentrado en 100 ml de agua, hasta que la solución sea alcalina al papel tornasol, diluir a 20 ml con agua y mezclar. Proceder del mismo modo con 10 ml de solución de hierro (1 ppm) (SL) para obtener una solución control. Luego de 5 minutos, si la *Solución muestra* presenta color rosa, este no debe ser más intenso que el de la solución control (20 ppm).

Límite de metales pesados <590>

Método IV. Transferir 40 ml de la solución de ensayo en *Identificación B* a un crisol, agregar 10 ml de ácido clorhídrico y evaporar a sequedad. Disolver el residuo en 19 ml de agua y agregar 1 ml de una solución de fluoruro de sodio al 4 %. Emplear 12 ml de esta solución como *Solución muestra* y preparar la solución estándar empleando *Solución estándar de plomo* (2 ppm). El límite es 20 ppm.

VALORACIÓN

Pesar exactamente alrededor de 200 mg de Metabisulfito de Sodio, transferir a un erlenmeyer y disolver en 50 ml de iodo 0,05 M. Agregar 5 ml de ácido clorhídrico diluido y titular con tiosulfato de sodio 0,1 M (SV). Agregar 1 ml de almidón (SR) como indicador cerca del punto final. Cada ml de iodo 0,05 M equivale a 4,75 mg de Na₂S₂O₅.

SODIO, NITRITO DE

NaNO₂ PM: 69,0 7632-00-0

Definición - Nitrito de Sodio es la Sal sódica del ácido nitroso. Debe contener no menos de 97,0 por ciento y no más de 101,0 por ciento de NaNO₂, calculado sobre la sustancia seca y debe cumplir con las siguientes especificaciones.

Caracteres generales - Polvo granular blanco o amarillo pálido, o masas fundidas o barras, opacas, blancas o prácticamente blancas. Delicuescente al aire. Sus soluciones son alcalinas frente al tornasol. Fácilmente soluble en agua; moderadamente soluble en alcohol.

CONSERVACIÓN

En envases de cierre perfecto.

ENSAYOS

Identificación

Una solución de Nitrito de Sodio debe responder a los ensayos para *Sodio* <410> y para *Nitrito* <410>.

Límite de metales pesados <590>

Pesar exactamente alrededor de 1 g de Nitrito de Sodio, disolver en 6 ml de ácido clorhídrico 3 N y evaporar en un baño de vapor hasta sequedad. Reducir el residuo a polvo grueso y continuar el calentamiento en el baño de vapor hasta que no se detecte al papel de tornasol vapores de ácido clorhídrico ya no sea perceptible. Disolver el residuo en 23 ml de agua y agregar 2 ml de ácido acético 1 N: el límite es 0,002 %.

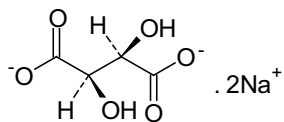
Pérdida por secado <680>

Secar sobre gel de sílice durante 4 horas: no debe perder más de 0,25 % de su peso.

VALORACIÓN

Pesar exactamente alrededor de 1,0 g de Nitrito de Sodio, disolver en agua para obtener 100 ml. Transferir 10 ml de esta solución a una mezcla de 50 ml de permanganato de potasio 0,1 N (SV), 100 ml de agua y 5 ml de ácido sulfúrico. Cuando se agrega la solución de Nitrito de Sodio, sumergir la punta de la pipeta debajo de la superficie de la mezcla de permanganato. Calentar el líquido a 40 °C, dejar reposar durante 5 minutos y agregar 25 ml de ácido oxálico 0,1 N (SV). Calentar la mezcla a aproximadamente 80 °C y titular con permanganato de potasio 0,1 N (SV). Cada ml de permanganato de potasio 0,1 N equivale a 3,450 mg de NaNO₂.

SODIO, TARTRATO DE



$\text{C}_4\text{H}_4\text{Na}_2\text{O}_6 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ PM: 230,1 868-18-8

Definición - Tartrato de Sodio es la Sal sódica del Ácido (+)-2,3-dihidroxiбутанодиоico. Debe contener no menos de 99,0 por ciento y no más de 100,5 por ciento de $\text{C}_4\text{H}_4\text{Na}_2\text{O}_6 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$, calculado sobre la sustancia seca y debe cumplir con las siguientes especificaciones.

Caracteres generales - Cristales incoloros, translúcidos. Fácilmente soluble en agua; insoluble en alcohol.

CONSERVACIÓN

En envases de cierre perfecto.

ENSAYOS

Identificación

A - Debe responder a los ensayos para *Sodio* <410>.

B - Debe responder a los ensayos para *Tartrato* <410>.

Determinación del pH <250>

Disolver 1,0 g de Tartrato de Sodio en agua libre de dióxido de carbono y diluir a 10 ml. El pH debe estar comprendido entre 7,0 y 9,0.

Pérdida por secado <680>

Secar a 150 °C durante 3 horas. Debe perder entre 14,0 y 17,0 % de su peso.

Límite de metales pesados <590>

Método I. No más de 20 ppm.

Oxalato

Disolver 1,0 g de Tartrato de Sodio en 10 ml de agua, agregar 5 gotas de ácido acético diluido y 2 ml de cloruro de calcio (SR): no se debe producir turbidez al cabo de 1 hora.

VALORACIÓN

Pesar exactamente alrededor de 250 mg de Tartrato de Sodio, previamente secados a 150 °C durante 3 horas y transferir a un recipiente apropiado de 250 ml. Disolver con 150 ml de ácido acético, agitando y calentando cerca del punto de ebullición. Dejar enfriar a temperatura ambiente y titular con ácido perclórico 0,1 N (SV) en ácido acético glacial, determinando el punto final potenciométricamente. Realizar una determinación con un blanco y hacer las correcciones necesarias (ver 780. *Volu-*

metría). Cada ml de ácido perclórico 0,1 (SV) equivale a 9,70 mg de $\text{C}_4\text{H}_4\text{Na}_2\text{O}_6$.

SODIO, TIOSULFATO DE

$\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3 \cdot 5\text{H}_2\text{O}$ PM: 248,2 10102-17-7
Anhidro PM: 158,1 7772-98-7

Definición - Tiosulfato de Sodio debe contener no menos de 99,0 por ciento y no más de 101,0 por ciento de $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3 \cdot 5\text{H}_2\text{O}$ y debe cumplir con las siguientes especificaciones.

Caracteres generales - Cristales grandes incoloros o polvo cristalino grueso. Delicuescente en aire húmedo y eflorescente en aire seco a temperaturas que excedan los 33 °C. Muy soluble en agua; insoluble en alcohol.

CONSERVACIÓN

En envases de cierre perfecto.

ENSAYOS

Identificación

A - Agregar algunas gotas de yodo (SR) a una solución de Tiosulfato de Sodio (1 en 10): el color debe desaparecer.

B - Una solución de Tiosulfato de Sodio 1 en 10 debe responder a los ensayos para *Sodio* y *Tiosulfato* <410>.

Determinación del pH <250>

Entre 6,0 y 8,4; determinado sobre una solución al 10 % en agua destilada libre de dióxido de carbono.

Calcio

Disolver 1,0 g de Tiosulfato de Sodio en 20 ml de oxalato de amonio (SR): no se debe producir turbidez.

Sulfatos y sulfitos

Solución madre de la muestra - Disolver 5,0 g de Tiosulfato de Sodio en agua libre de dióxido de carbono y completar a 50 ml con el mismo solvente. Transferir 2,5 ml a un recipiente apropiado y completar a 10 ml con agua libre de dióxido de carbono. A 3 ml de esta solución agregar 2 ml de Iodo - yoduro de potasio (SR2), mezclar y continuar el agregado gota a gota hasta la aparición de un color amarillo débil persistente. Diluir a 15 ml con agua destilada.

Solución muestra - A 4,5 ml de Solución de sulfato (10 ppm) (SL1) agregar 3 ml de una solución de cloruro de bario al 25 %, mezclar y dejar reposar durante 1 minuto. A 2,5 ml de esta solución agregar 15 ml de la *Solución madre de la muestra* y 0,5 ml Ácido acético.

Solución estándar - Proceder según se indica en *Solución muestra* reemplazando la *Solución madre*

de la muestra por la Solución de sulfato (10 ppm) (SL).

Procedimiento - Transferir a sendos tubos de Nessler volúmenes iguales de la *Solución muestra* y la *Solución estándar*, dejar reposar 5 minutos: la opalescencia en la *Solución muestra* no debe ser más intensa que en la *Solución estándar*. El límite no debe ser mayor de 0,12 %.

Límite de metales pesados <590>

Solución muestra - Disolver 5,0 g de Tiosulfato de Sodio en agua libre de dióxido de carbono y completar a 50 ml con el mismo solvente. Transferir 10 ml de la solución a un tubo de Nessler apropiado.

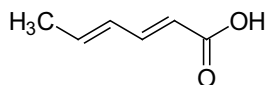
Solución estándar - Transferir 10 ml de *Solución estándar de plomo* (1 ppm) a un tubo de Nessler apropiado.

Procedimiento - Agregar 0,05 ml de sulfuro de sodio (SR1) a cada uno de los tubos que contienen la *Solución estándar* y la *Solución muestra*, mezclar, dejar reposar durante 2 minutos y observar longitudinalmente sobre una superficie blanca: el color de la *Solución muestra* no debe ser más oscuro que el de la *Solución estándar*. (10 ppm)

VALORACIÓN

Pesar exactamente alrededor de 500 mg de Tiosulfato de Sodio y disolver en 20 ml de agua. Titular con yodo 0,05 M (SV) agregando 1 ml de almidón (SR) cerca del punto final. Realizar una determinación con un blanco y hacer las correcciones necesarias (ver 780. *Volumetría*). Cada ml de yodo 0,05 M equivale a 24,82 mg de $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3 \cdot 5\text{H}_2\text{O}$.

SÓRBICO, ÁCIDO



$C_6H_8O_2$

PM: 112,1

110-44-1

Definición - Ácido Sórbico es Ácido 2,4-hexadienoico. Debe contener no menos de 99,0 por ciento y no más de 101,0 por ciento de $C_6H_8O_2$, calculado sobre la sustancia anhidra y debe cumplir con las siguientes especificaciones.

Caracteres generales - Polvo cristalino blanco. Soluble en alcohol y éter; ligeramente soluble en agua.

CONSERVACIÓN

En envases inactínicos de cierre perfecto. Evitar el calor excesivo.

ENSAYOS

Identificación

A - Disolver 200 mg de Ácido Sórbico en 2 ml de alcohol, agregar unas pocas gotas de bromo (SR): la solución debe decolorarse.

B - Preparar una solución que contenga 2,5 μ g de Ácido Sórbico por ml de alcohol isopropílico: debe presentar un máximo de absorción a 254 ± 2 nm.

Determinación del punto de fusión <260>

Debe estar comprendido entre 132 y 135 °C.

Determinación de agua <120>

Titulación volumétrica directa. No más de 0,5 %.

Determinación del residuo de ignición <270>

No más de 0,2 %.

Límite de metales pesados <590>

Método II. El límite es 10 ppm.

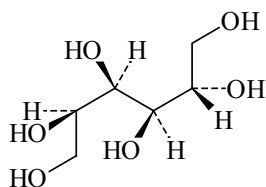
Impurezas orgánicas volátiles <520>

Método II.

VALORACIÓN

Pesar exactamente alrededor de 250 mg de Ácido Sórbico, transferir a un erlenmeyer y disolver en una mezcla de 50 ml de metanol y 25 ml de agua. Agregar fenolftaleína (SR) y titular con hidróxido de sodio 0,1 N (SV) hasta que el color rosado sea persistente no menos de 30 segundos. Realizar una determinación con un blanco y hacer las correcciones necesarias (ver 780. *Volumetría*). Cada ml de hidróxido de sodio 0,1 N equivale a 11,21 mg de $C_6H_8O_2$.

SORBITOL



$C_6H_{14}O_6$ PM: 182,2 50-70-4

Definición - Sorbitol es D-Glucitol. Debe contener no menos de 97,0 por ciento y no más de 102,0 por ciento de $C_6H_{14}O_6$, calculado sobre la sustancia anhidra y debe cumplir con las siguientes especificaciones.

Caracteres generales - Polvo cristalino blanco o casi blanco. Presenta polimorfismo. Muy soluble en agua y prácticamente insoluble en alcohol.

Sustancia de referencia - Sorbitol SR-FA.

CONSERVACIÓN

En envases de cierre perfecto.

ENSAYOS

Identificación

Absorción Infrarroja <460>. *En fase sólida*. [NOTA: si los espectros obtenidos presentan diferencias, disolver por separado Sorbitol y Sorbitol SR-FA en agua, evaporar a sequedad y registrar nuevos espectros empleando los residuos].

Determinación del punto de fusión <260>

Disolver 0,5 g de Sorbitol con ayuda de calor en una mezcla de 0,5 ml de piridina y 5 ml de anhídrido acético. Luego de 10 minutos, verter la solución en 25 ml de agua y dejar reposar en un baño de hielo durante 2 horas. Recristalizar el precipitado en un pequeño volumen de alcohol y secar al vacío: debe fundir entre 98 y 104 °C.

Determinación de la rotación óptica <170>

Rotación específica: Entre + 4,0 y + 7,0°, determinada sobre la sustancia anhidra.

Solución muestra: disolver 5,0 g de Sorbitol y 6,4 g de borato de sodio en 40 ml de agua. Dejar reposar durante 1 hora, agitando ocasionalmente y diluir a 50 ml con agua. Filtrar si es necesario.

Conductividad <70>

Proceder según se indica en 70. *Conductividad en Manitol*.

Azúcares reductores

Proceder según se indica en *Azúcares reductores en Manitol*, excepto que se deben disolver 5,0 g de Sorbitol en 6 ml de agua calentando moderadamente.

Límite de plomo en azúcares

Proceder según se indica en *Límite de plomo en azúcares en Lactulosa*

Determinación de agua <120>

Titulación volumétrica directa. No más de 1,5 %.

Sustancias relacionadas

Sistema cromatográfico y Fase móvil - Proceder según se indica en *Valoración*.

Solución muestra y Soluciones estándar B y C - Emplear la *Preparación muestra* y las *Preparaciones estándar B y C*, respectivamente, en la *Valoración*.

Procedimiento - Inyectar por separado en el cromatógrafo volúmenes iguales (aproximadamente 20 μ l) de la *Solución muestra* y las *Soluciones estándar B y C*; registrar los cromatogramas durante dos veces el tiempo de retención del Sorbitol y medir las respuestas de todos los picos. En el cromatograma obtenido a partir de la *Solución muestra*, la respuesta de ningún pico debe ser mayor que la respuesta del pico principal obtenido con la *Solución estándar B* (2 %) y la suma de las respuestas de todos los picos, a excepción del pico principal en el cromatograma obtenido a partir de la *Solución muestra*, no debe ser mayor a 1,5 veces que la del pico principal en el cromatograma obtenido con la *Solución estándar B* (3 %). Ignorar cualquier pico con una respuesta menor que la del pico principal en el cromatograma obtenido con la *Solución estándar C* (0,1 %).

Control microbiológico de productos no obligatoriamente estériles <90>

Cuando en el rótulo se indique que Sorbitol esté destinado a la preparación de formas farmacéuticas parenterales, el recuento de microorganismos aerobios viables no debe ser mayor que 10^2 bacterias ni 10^2 hongos por gramo, determinado por recuento en placa. La sustancia en ensayo debe cumplir con el ensayo para *Salmonella spp.* y *Escherichia coli*.

Ensayo de endotoxinas bacterianas <330>

Cuando en el rótulo se indique que Sorbitol esté destinado a la preparación de formas farmacéuticas parenterales y que contiene no más de 100 mg de Sorbitol por ml, no debe contener más de 4 Unidades de Endotoxina por gramo y cuando en el rótulo se indique que contiene más de 100 mg de Sorbitol por ml, no debe contener más de 2,5 Unidades de Endotoxinas por gramo.

VALORACIÓN

Sistema cromatográfico - Emplear un equipo para cromatografía de líquidos con un detector de índice de refracción y una columna de acero inoxi-

dable de 30 cm × 7,8 mm con una fase estacionaria constituida por una resina de intercambio catiónico fuerte (en forma de calcio) constituida por grupos de ácido sulfónico en una malla de polímeros consistente de uniones de poliestireno con un 8 % de divinilbenceno, de aproximadamente 9 µm de diámetro. Mantener la columna a aproximadamente 85 ± 1 °C. El caudal debe ser aproximadamente 0,5 ml por minuto.

Fase móvil - Agua filtrada y desgasificada.

Preparación muestra - Pesar exactamente alrededor de 5 g de Sorbitol, disolver en 20 ml de agua y diluir a 100 ml con el mismo solvente.

Preparación estándar A - Pesar exactamente alrededor de 0,5 g de Sorbitol SR-FA, disolver en 2,0 ml de agua y diluir a 10 ml con el mismo solvente.

Preparación estándar B - Diluir 2 ml de *Preparación muestra* a 100 ml con agua.

Preparación estándar C - Diluir 5 ml de *Preparación estándar B* a 100 ml con agua.

Preparación estándar D - Disolver 0,5 g de Sorbitol y 0,5 g de *Manitol* en 5 ml de agua y diluir a 10 ml con el mismo solvente.

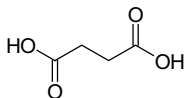
Aptitud del sistema (ver 100. *Cromatografía*) - Cromatografiar la *Preparación estándar D* durante tres veces el tiempo de retención de sorbitol y registrar las respuestas de los picos según se indica en *Procedimiento*: el tiempo de retención relativo al sorbitol debe ser aproximadamente 0,6 para maltitol, 0,8 para manitol y 1,1 para iditol; la Resolución *R* entre los picos de sorbitol y manitol no deber ser menor de 2,0.

Procedimiento - Inyectar por separado en el cromatógrafo volúmenes iguales (aproximadamente 20 µl) de la *Preparación muestra* y la *Preparación estándar A*, registrar los cromatogramas durante dos veces el tiempo de retención del sorbitol y medir las respuestas de los picos principales. Calcular el porcentaje de C₆H₁₄O₆ en la porción de Sorbitol en ensayo a partir de las respuestas de los picos de sorbitol en la *Preparación muestra* y la *Preparación estándar A*, respectivamente y el valor declarado del Sorbitol SR-FA.

ROTULADO

Indicar en el rótulo cuando Sorbitol esté destinado a la preparación de formas farmacéuticas parenterales y, cuando corresponda, el límite de endotoxinas bacterianas.

SUCCÍNICO, ÁCIDO



$C_4H_6O_4$

PM: 118,1

110-15-6

Definición - Ácido Succínico es Ácido butano-dioico. Debe contener no menos de 99,0 por ciento y no más de 100,5 por ciento de $C_4H_6O_4$ y debe cumplir con las siguientes especificaciones.

Caracteres generales - Cristales blancos. Fácilmente soluble en agua a ebullición; soluble en agua, alcohol y glicerina.

CONSERVACIÓN

En envases de cierre perfecto.

ENSAYOS

Identificación

Transferir una gota de una solución saturada de Ácido Succínico a un tubo de ensayo pequeño, agregar una gota de solución de cloruro de amonio al 0,5 % y algunos mg de polvo de cinc. Tapar el tubo con un filtro de papel previamente humedecido con una solución de hexano que contenga 5 % de *p*-dimetilaminobenzaldehído y 20 % de ácido tricloroacético. Calentar durante un minuto: en el papel de filtro debe aparecer una mancha rosa a rojo violeta.

Determinación del punto de fusión <260>

Debe estar comprendido entre 185,0 y 190,0 C.

Determinación del residuo de ignición <270>

No más de 0,025 %; determinado sobre 8 g de Ácido Succínico.

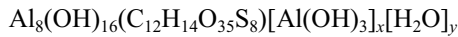
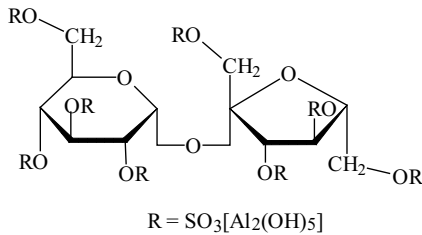
Límite de metales pesados <590>

Método I. No más de 20 ppm.

VALORACIÓN

Pesar exactamente alrededor de 250 mg de Ácido Succínico, transferir a un erlenmeyer y disolver en 25 ml de agua libre de dióxido de carbono. Agregar dos gotas de fenolftaleína (SR) y titular con hidróxido de sodio 0,1 N (SV) hasta coloración rosada persistente. Realizar una determinación con un blanco y hacer las correcciones necesarias (ver 780. *Volumetría*). Cada ml de hidróxido de sodio 0,1 N equivale a 5,91 mg de $C_4H_6O_4$.

SUCRALFATO



donde $x = 8$ a 10 e $y = 22$ a 31

54182-58-0

Definición - Sucralfato es Hexadeca- μ -hidroxitetraacosahidroxi- $[\mu_8$ -[1,3,4,6-tetra-*O*-sulfo- β -*D*-fructofuranosil- α -*D*-glucopiranosido tetrakis (sulfato ácido)(8-)]hexadecaaluminio. Es la sal básica de aluminio de octasulfato de sacarosa hidratada. Debe contener el equivalente a no menos de 30,0 por ciento y no más de 38,0 por ciento de octasulfato de sacarosa $\text{C}_{12}\text{H}_{14}\text{O}_{35}\text{S}_8$ y debe cumplir con las siguientes especificaciones.

Caracteres generales - Polvo blanco amorfo. Soluble en ácido clorhídrico diluido y soluciones de hidróxidos alcalinos; prácticamente insoluble en agua, alcohol y cloroformo.

Sustancia de referencia - Octasulfato Potásico de Sacarosa SR-FA.

CONSERVACIÓN

En envases de cierre perfecto.

ENSAYOS

Identificación

A - Examinar los cromatogramas obtenidos en *Valoración*. El tiempo de retención del pico de octasulfato de sacarosa en el cromatograma obtenido a partir de la *Preparación muestra* se debe corresponder con el obtenido en la *Preparación estándar*.

B - Agregar ácido clorhídrico 0,1 N a 0,5 g de Sucralfato. Calentar a ebullición y neutralizar con hidróxido de sodio 0,1 N. Agregar tartrato cúprico alcalino (SR) y calentar a ebullición una porción de esta solución: se debe producir un precipitado rojo de óxido cuproso.

C - Una solución de Sucralfato en ácido clorhídrico 3 N debe responder a los ensayos para *Aluminio* <410>.

Claridad y color de la solución

Disolver 1,0 g de Sucralfato en 10 ml de ácido sulfúrico 2 N: la solución debe ser límpida y prácticamente incolora.

Capacidad neutralizante de ácido

Transferir aproximadamente 250 mg de Sucralfato, exactamente pesados, a una botella con tapa a rosca. Agregar 100 ml de ácido clorhídrico 0,1 N, previamente calentado a 37 °C, tapar la botella, colocar en un baño de agua a 37 °C y agitar por rotación durante 1 hora. Enfriar a temperatura ambiente y transferir 20,0 ml de esta solución a un vaso de precipitados de 100 ml. Agregar 30 ml de agua y titular con hidróxido de sodio 0,1 N (SV) hasta pH 3,5. Realizar una determinación con un blanco utilizando una mezcla de agua y ácido clorhídrico (30:20). Calcular los mEq de ácido consumido por gramo de Sucralfato en ensayo, por la fórmula siguiente:

$$5N(V_B - V_T)/P$$

en la cual N es la normalidad exacta del hidróxido de sodio (SV) empleado, V_B y V_T son los volúmenes en ml de hidróxido de sodio (SV) consumido en la titulación del blanco y la muestra, respectivamente, y P es el peso en g del Sucralfato en ensayo: no debe consumirse menos de 12 mEq de ácido.

Límite de cloruro y sulfato <560>

Cloruro - Transferir 500 mg de Sucralfato a un matraz aforado de 100 ml, agregar 30 ml de ácido nítrico 2 N, completar a volumen con agua y mezclar. Transferir 10,0 ml de esta solución a un tubo de Nessler de 50 ml, agregar 3,0 ml de ácido nítrico 2 N y 2,0 ml de nitrato de plata (SR). Completar a volumen con agua y mezclar. Dejar en reposo, protegiendo de la luz solar directa, durante 5 minutos. La *Solución muestra* no debe presentar más turbidez que la producida por un control conteniendo 0,35 ml de ácido clorhídrico 0,020 N: no debe contener más de 0,50 % de cloruro.

Límite de arsénico <540>

Método II. No más de 4 ppm.

Límite de metales pesados <590>

Método II. No más de 0,002 %.

Límite de piridina y 2-metilpiridina

Sistema cromatográfico - Emplear un equipo para cromatografía de gases con un detector de ionización a la llama, un inyector de flujo dividido y una columna capilar de 10 m \times 0,53 mm recubierta con una capa de 2,65 μm de 5 % de fenilpolisiloxano y 95 % de metilpolisiloxano como fase estacionaria. Mantener la columna, el inyector y el detector a aproximadamente a 50, 150 y 200 °C, respectivamente. Se debe emplear helio como gas transportador, a una presión de 36 mm Hg.

Solución del estándar interno - Transferir 1,0 ml de 3-metilpiridina a un matraz aforado de 50 ml, completar a volumen con cloroformo y mez-

clar. Transferir 1,0 ml de esta solución a un matraz aforado de 50 ml, completar a volumen con cloroformo y mezclar.

Solución madre del estándar - Transferir aproximadamente 500 mg de 2-metilpiridina y 500 mg de piridina, exactamente pesados, a un matraz aforado de 50 ml. Disolver y completar a volumen con cloroformo y mezclar. Transferir 1,0 ml de esta solución a un matraz aforado de 100 ml, completar a volumen con cloroformo y mezclar.

Solución estándar - Transferir 5,0 ml de *Solución madre del estándar* a un matraz aforado de 20 ml, agregar 1,0 ml de *Solución del estándar interno*, completar a volumen con cloroformo y mezclar.

Solución muestra - Sonicar aproximadamente 1,0 g de Sucralfato, exactamente pesado, en 10 ml de hidróxido de sodio 1 N hasta obtener una mezcla turbia uniforme. Extraer con tres porciones de 5 ml de cloroformo y recolectar los extractos clorofórmicos en un matraz aforado de 20 ml. Agregar 1,0 ml de *Solución del estándar interno*, completar a volumen con cloroformo y mezclar.

Aptitud del sistema (ver 100. *Cromatografía*) - Cromatografiar la *Solución estándar* y registrar las respuestas de los picos según se indica en *Procedimiento*: el tiempo de retención relativo al pico de 3-metilpiridina debe ser aproximadamente 0,42 para piridina y 0,72 para 2-metilpiridina; la resolución R entre los picos de piridina y 2-metilpiridina no debe ser menor de 3,5; la resolución R entre los picos de 2-metilpiridina y 3-metilpiridina no debe ser menor de 2,5; la desviación estándar relativa para inyecciones repetidas no debe ser mayor de 2,0 %.

Procedimiento - Inyectar por separado en el cromatógrafo volúmenes iguales (aproximadamente 1 μ l) de la *Solución estándar* y la *Solución muestra*, registrar los cromatogramas y medir las respuestas de todos los picos. Calcular la cantidad en μ g de piridina en la porción de Sucralfato en ensayo, por la fórmula siguiente:

$$20C(R_M/R_E)$$

en la cual C es la concentración en μ g por ml de piridina en la *Solución estándar*, y R_M y R_E son las respuestas de los picos de piridina, relativos al estándar interno, obtenidos a partir de la *Solución muestra* y la *Solución estándar*, respectivamente. No debe contener más de 0,05 % de piridina.

Calcular la cantidad en μ g de 2-metilpiridina en la porción de Sucralfato en ensayo, por la fórmula siguiente:

$$20C(R_M/R_E)$$

en la cual C es la concentración en μ g por ml de 2-metilpiridina en la *Solución estándar*, y R_M y R_E son las repuestas de los picos de 2-metilpiridina, relativos al estándar interno, obtenidos a partir de la *Solución muestra* y la *Solución estándar*, respectivamente. No debe contener más de 0,05 % de 2-metilpiridina.

Límite de heptasulfato de sacarosa

Sistema cromatográfico y Aptitud del sistema - Proceder según se indica en *Valoración*.

Fase móvil - Transferir 99,1 g de sulfato de amonio a un matraz aforado de 1 litro, disolver en 900 ml agua, completar a volumen con el mismo solvente y mezclar. Ajustar a pH $3,5 \pm 0,1$ con ácido fosfórico, filtrar y desgasificar. Hacer los ajustes necesarios (ver *Aptitud del sistema* en 100. *Cromatografía*).

Solución estándar - Emplear la *Preparación estándar* preparada según se indica en *Valoración*.

Solución muestra - Emplear la *Preparación muestra* preparada según se indica en *Valoración*.

Procedimiento - Inyectar en el cromatógrafo aproximadamente 50 μ l de la *Solución muestra*, registrar los cromatogramas y medir las respuestas de los picos principales. El tiempo de retención relativo a octasulfato de sacarosa debe ser aproximadamente 0,6 para heptasulfato de sacarosa y el cociente entre las respuestas de los picos de heptasulfato y octasulfato de sacarosa no debe ser mayor de 0,1.

Contenido de aluminio

Transferir aproximadamente 1,0 g de Sucralfato, exactamente pesado, a un matraz aforado de 250 ml, agregar 10 ml de ácido clorhídrico 6 N, mezclar y calentar en un baño de agua a 70 °C, agitando por rotación, durante 5 minutos. Enfriar a temperatura ambiente, completar a volumen con agua y mezclar. Filtrar y descartar los primeros ml del filtrado. Transferir 25 ml del filtrado a un vaso de precipitados de 250 ml, agregar 25 ml de edetato disódico 0,05 M (SV), 20 ml de solución reguladora de ácido acético-acetato de amonio (SR) y mezclar. Calentar en un baño de agua a 70 °C durante 5 minutos. Enfriar a temperatura ambiente, agregar 50 ml de alcohol y 2 ml de ditizona (SR) y mezclar. Titular con sulfato de cinc 0,05 M (SV) hasta punto final color rosa brillante o rosado. Realizar una determinación con un blanco y hacer las correcciones necesarias (ver 780. *Volumetría*). Cada ml de edetato disódico 0,05 M equivale a 1,349 mg de aluminio. No debe contener menos de 15,5 ni más de 18,5 % de aluminio, calculado sobre la sustancia sin secar.

Impurezas orgánicas volátiles <520>

Método II.

VALORACIÓN

Sistema cromatográfico - Emplear un equipo para cromatografía de líquidos con un detector de índice de refracción y una columna de 30 cm × 3,9 mm con fase estacionaria constituida por una capa monomolecular de aminopropilsilano químicamente unido a un soporte de gel de sílice totalmente poroso, de 10 µm de diámetro. Mantener el detector y la columna a 30 °C. El caudal debe ser aproximadamente 1,0 ml por minuto.

Fase móvil - Transferir 132 g de sulfato de amonio a un matraz aforado de 1 litro, disolver en 900 ml agua, completar a volumen con el mismo solvente y mezclar. Ajustar a pH 3,5 ± 0,1 con ácido fosfórico, filtrar y desgasificar. Hacer los ajustes necesarios (ver *Aptitud del sistema* en 100. *Cromatografía*).

Preparación estándar - Disolver una porción exactamente pesada de Octasulfato Potásico de Sacarosa SR-FA en *Fase móvil* y diluir cuantitativamente y en etapas, si fuera necesario, con *Fase móvil* para obtener una solución de aproximadamente 10 mg de Octasulfato Potásico de Sacarosa anhidra por ml.

Preparación muestra - Pesar exactamente alrededor de 450 mg de Sucralfato, transferir a un tubo de centrifuga de 35 ml y agitar en un mezclador por vórtice a velocidad moderada. Durante la agitación agregar 10,0 ml de una mezcla de ácido sulfúrico 4 N e hidróxido de sodio 2,2 N (1:1). Sonicar con agitación durante 5 minutos, manteniendo la temperatura de la mezcla por debajo de 30 °C. Sin demora transferir el tubo a un mezclador por vórtice y agregar un volumen V , exactamente medido, de hidróxido de sodio 0,1 N para ajustar la solución a pH 2,0. Agitando moderadamente, diluir la solución con (15- V) ml de agua. Agitar durante 1 minuto y centrifugar durante 5 minutos. Separar el sobrenadante transparente y dejarla reposar a temperatura ambiente hasta que el pH se estabilice [NOTA: si el pH no se encuentra entre 2,3 y 3,5, repetir el ensayo empleando un volumen diferente de hidróxido de sodio 0,1 N]. Emplear el sobrenadante transparente como *Preparación muestra*.

Aptitud del sistema (ver 100. *Cromatografía*) - Cromatografiar la *Preparación estándar* y registrar las respuestas de los picos según se indica en *Procedimiento*: la eficiencia de la columna no debe ser menor de 400 platos teóricos; el factor de asimetría no debe ser mayor de 4,0; la desviación estándar relativa para inyecciones repetidas no debe ser mayor de 2,0 %.

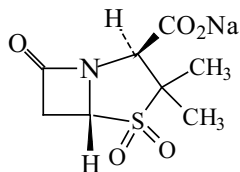
Procedimiento - Inyectar por separado en el cromatógrafo volúmenes iguales (aproximadamente

50 µl) de la *Preparación estándar* y la *Preparación muestra*, registrar los cromatogramas y medir las respuestas de los picos principales. Calcular la cantidad en mg de octasulfato de sacarosa ($C_{12}H_{14}O_{35}S_8$) en la porción de Sucralfato en ensayo por la fórmula siguiente:

$$(974,8/1.287,5)25C(r_M/r_E)$$

en la cual 974,8 y 1.287,5 son los pesos moleculares de octasulfato de sacarosa y octasulfato potásico de sacarosa, respectivamente, C es la concentración en mg por ml de Octasulfato Potásico de Sacarosa anhidra en la *Preparación estándar*, y r_M y r_E son las repuestas de los picos de octasulfato de sacarosa obtenidos a partir de la *Preparación muestra* y la *Preparación estándar*, respectivamente.

SULBACTAM SÓDICO



$C_8H_{10}NNaO_5S$ PM: 255,2 69388-84-7

Definición – Sulbactam sódico es (2S, 5R)-3,3-dimetil-7-oxo-4-tia-1-azabicyclo[3.2.0]heptan-2-carboxilato de sodio 4,4-dioxido. Debe contener no menos de 97,0 por ciento y no más de 102,0 por ciento de $C_8H_{10}NNaO_5S$, calculado sobre la sustancia anhidra y debe cumplir con las siguientes especificaciones.

Caracteres generales - Polvo blanco o casi blanco. Fácilmente soluble en agua y ácidos diluidos; moderadamente soluble en alcohol.

Sustancias de referencia - Sulbactam sódico SR-FA. Ácido 6-aminopenicilánico SR-FA.

CONSERVACIÓN

En envases de cierre hermético.

ENSAYOS

Identificación

A - Absorción infrarroja <460>. *En fase sólida.*

B - Debe responder a los ensayos para *Sodio* <410>.

Aspecto de la solución

Transferir 2,5 g de Sulbactam Sódico a un matraz aforado de 25 ml, disolver en agua y completar a volumen con el mismo solvente. Mezclar y examinar inmediatamente: la solución debe ser limpia.

Absorbancia de la solución

Disolver 1,0 g de Sulbactam sódico en 100 ml de agua. Examinar a 430 nm (ver 470. *Espectrofotometría ultravioleta y visible*). La absorbancia no debe ser mayor a 0,10.

Determinación de la rotación óptica <170>

Rotación específica: Entre + 219° y + 233°, determinada a 20 °C.

Solución muestra: 10 mg por ml, en agua.

Determinación del pH <250>

Entre 4,5 y 7,2.

Cuando en el rótulo se indica que Sulbactam Sódico es estéril, el pH debe estar comprendido entre 5,2 y 7,2.

Solución muestra: preparar una solución de aproximadamente 50 mg por ml, en agua libre de dióxido de carbono.

Pureza cromatográfica

Sistema cromatográfico, Solución A, Solución B, Solución de fosfato, Diluyente y Fase móvil - Proceder según se indica en *Valoración*.

Solución estándar A - Proceder según se indica en *Preparación estándar* en *Valoración*.

Solución estándar B- Diluir una porción exactamente medida de la *Solución estándar A* con *Diluyente* para obtener una solución de aproximadamente 2,2 µg de Sulbactam Sódico por ml.

Solución estándar C - Disolver 15 mg de Ácido 6-aminopenicilánico SR-FA en *Solución A* y diluir a 50 ml con *Solución de fosfato*.

Solución estándar D - Mezclar 1 ml de *Solución estándar A* y 1 ml de *Solución estándar C* y diluir a 25 ml con *Diluyente*.

Solución muestra - Pesar exactamente alrededor de 50 mg de Sulbactam Sódico, transferir a un matraz aforado de 50 ml, agregar 1 ml de acetonitrilo, sonicar durante 5 minutos y completar a volumen con *Solución de fosfato*.

Aptitud del sistema (ver 100. *Cromatografía*) - Cromatografiar la *Solución estándar D* y registrar las respuestas de los picos según se indica en procedimiento: la resolución *R* entre los picos del ácido 6-aminopenicilánico y sulbactam no debe ser menor de 7,0; el tiempo de retención del sulbactam debe ser aproximadamente 2,5 minutos y la desviación estándar relativa para inyecciones repetidas no debe ser mayor de 5,0 %.

Procedimiento - Inyectar por separado en el cromatógrafo volúmenes iguales (aproximadamente 20 µl) de la *Solución muestra* y la *Solución estándar B*. Registrar los cromatogramas y medir las respuestas de todos los picos. Identificar los picos que pudieran aparecer en el cromatograma de la *Solución muestra* y calcular los porcentajes presentes en la porción de Sulbactam Sódico en ensayo con respecto a la respuesta del pico de la *Solución estándar B* de acuerdo a lo indicado en la siguiente tabla:

<i>Sustancias relacionadas</i>	<i>Tiempo de retención relativo</i>	<i>Factor de corrección</i>	<i>Límite (%)</i>
Ácido (2S)-2-amino-3-metil-3-sulfinobutanoico	0,4	0,6	0,5
Ácido 6-aminopenicilánico	0,6	0,5	0,1
Sulfona del ácido 6-bromopenicilánico	1,6		0,2
Acido 6-bromopenicilánico	2,0	0,5	0,1
Sulfona del ácido 6,6-dibromopenicilánico	2,1		0,2
Ácido 6,6-dibromopenicilánico	2,5	0,6	0,1
Individual desconocida			0,1
Totales			1,0

Límite de metales pesados <590>

Método II. No más de 0,002 %.

Determinación de agua <120>

Titulación volumétrica directa. No más de 1,0 %.

Ensayo de endotoxinas bacterianas <330>

Cuando en el rótulo se indique que Sulbactam Sódico esta destinado a preparaciones parenterales debe contener menos de 0,17 Unidades de endotoxina por mg.

VALORACIÓN

Sistema cromatográfico - Emplear un equipo para cromatografía de líquidos con un detector ultravioleta ajustado a 215 nm y una columna de 10 cm × 4,0 mm con fase estacionaria constituida por octadecilsilano químicamente unido a partículas porosas de sílice de 3 µm de diámetro. La temperatura de la columna se debe mantener a 40 °C. El caudal debe ser aproximadamente 1,0 ml por minuto. Programar el cromatógrafo del siguiente modo:

Tiempo (minutos)	Solución A (%)	Solución B (%)	Etapas
0-7,5	98→50	2→50	Gradiente lineal
7,5-8,5	50	50	Isocrático
8,5-9,0	50→98	50→2	Gradiente lineal
9,0-12,5	98	2	Isocrático

Solución A - Disolver 5,44 g de fosfato monobásico de potasio en agua, ajustar a pH 4,0 con ácido fosfórico diluido, completar a 1 litro con agua y filtrar.

Solución B - Acetonitrilo.

Fase móvil - Emplear mezclas variables de *Solución A* y *Solución B*, según se indica en *Sistema cromatográfico*. Hacer los ajustes necesarios (ver *Aptitud del sistema* en 100. *Cromatografía*).

Solución de fosfato - Disolver 2,72 g de fosfato monobásico de potasio en agua, ajustar a pH 4,0 con ácido fosfórico diluido, completar a 1 litro con agua y filtrar.

Diluyente - Transferir 20 ml de acetonitrilo a un recipiente apropiado y diluir a 1 litro con *Solución de fosfato*.

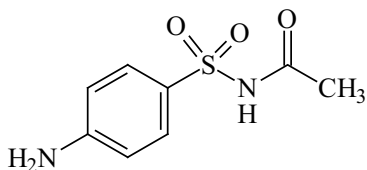
Preparación estándar - Pesar exactamente alrededor de 80 mg de Sulbactam Sódico SR-FA, transferir a un matraz aforado de 100 ml, completar a volumen con *Diluyente* y mezclar.

Preparación muestra - Pesar exactamente alrededor de 80 mg de Sulbactam Sódico, transferir a un matraz aforado de 100 ml, completar a volumen con *Diluyente* y mezclar.

Aptitud del sistema (ver 100. *Cromatografía*) - Cromatografiar la *Preparación estándar* y registrar las respuestas de los picos según se indica en *Procedimiento*: el tiempo de retención del sulbactam debe ser aproximadamente 2,5 minutos y la desviación estándar relativa para inyecciones repetidas no debe ser mayor de 2,0 %.

Procedimiento - Inyectar por separado en el cromatógrafo volúmenes iguales (aproximadamente 20 µl) de la *Preparación muestra* y la *Preparación estándar*, registrar los cromatogramas y medir las respuestas de los picos principales. Calcular el porcentaje de C₈H₁₀NNaO₅S en la porción de Sulbactam Sódico en ensayo.

SULFACETAMIDA



$C_8H_{10}N_2O_3S$ PM: 214,2 144-80-9

Definición - Sulfacetamida es *N*-[(4-Aminofenil)sulfonyl]-acetamida. Debe contener no menos de 99,0 por ciento y no más de 100,5 por ciento de $C_8H_{10}N_2O_3S$, calculado sobre la sustancia seca y debe cumplir con las siguientes especificaciones.

Caracteres generales - Polvo cristalino blanco. Sus soluciones acuosas son sensibles a la luz e inestables frente a ácidos o bases fuertes. Fácilmente soluble en ácidos minerales diluidos y en soluciones de hidróxido de sodio o de potasio; soluble en alcohol; poco soluble en agua y éter; muy poco soluble en cloroformo.

Sustancia de referencia - Sulfacetamida SR-FA.

CONSERVACIÓN

En envases inactínicos bien cerrados.

ENSAYOS

Identificación

A - Absorción infrarroja <460>. *En fase sólida.*

B - Transferir aproximadamente 500 mg de Sulfacetamida a un tubo de ensayo, calentar suavemente hasta ebullición y luego enfriar: un líquido oleoso, con olor característico de acetamida, debe condensar en las paredes del tubo (*reacción distintiva de los sublimados de sulfamerazina, sulfadiazina, sulfametazina y sulfapirazina, los cuales son sólidos a temperatura ambiente*).

Transparencia y color de la solución

Disolver aproximadamente 200 mg de Sulfacetamida en 5 ml de hidróxido de sodio 1 N: se debe producir una solución amarillo a amarillo pálido, pudiendo desarrollar a lo sumo una ligera turbidez.

Reacción

Una solución de Sulfacetamida 1 en 150 debe ser ácida frente al tornasol.

Determinación del punto de fusión <260>

Método I. Entre 181 y 184 °C.

Límite de cloruro y sulfato <560>

Sulfato - Calentar 1,0 g de Sulfacetamida en 50 ml de agua a 70 °C durante 5 minutos. Enfriar

inmediatamente a temperatura ambiente y filtrar. Una porción de 25 ml del filtrado obtenido no debe presentar más sulfato que el que corresponde a 0,2 ml de ácido sulfúrico 0,02 N (0,04 %).

Determinación del residuo de ignición <270>

No más de 0,1 %.

Límite de selenio <610>

No más de 0,003 %, determinado sobre 200 mg.

Límite de metales pesados <590>

Método II. No más de 0,002 %.

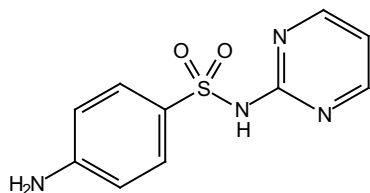
Pérdida por secado <680>

Secar a 105 °C durante 2 horas: no debe perder más de 0,5 % de su peso.

VALORACIÓN

Proceder según se indica en 730. *Titulación con nitritos.* Cada ml de nitrito de sodio 0,1 M equivale a 21,42 mg de $C_8H_{10}N_2O_3S$.

SULFADIAZINA



$C_{10}H_{10}N_4O_2S$ PM: 250,3 68-35-9

Definición - Sulfadiazina es 4-Amino-*N*-2-pirimidinilbencenosulfonamida. Debe contener no menos de 98,0 por ciento y no más de 102,0 por ciento de $C_{10}H_{10}N_4O_2S$, calculado sobre la sustancia seca y debe cumplir con las siguientes especificaciones.

Caracteres generales - Polvo blanco o amarillo pálido. Inodoro o casi inodoro. Estable al aire, pero se oscurece lentamente por exposición a la luz. Fácilmente soluble en ácidos minerales diluidos, en soluciones de hidróxidos de sodio y potasio y en amoníaco; moderadamente soluble en alcohol y acetona; prácticamente insoluble en agua.

Sustancia de referencia - Sulfadiazina SR-FA.

CONSERVACIÓN

En envases inactivos bien cerrados.

ENSAYOS

Identificación

A - Absorción infrarroja <460>. *En fase sólida.*

B - Fundir con precaución aproximadamente 50 mg de Sulfadiazina en un tubo de ensayo: se debe desarrollar un color pardo rojizo. Los gases que se producen durante la descomposición no deben virar el color del papel de acetato de plomo humedecido (diferencia con sulfatiazol).

C - Calentar ligeramente 1 g de Sulfadiazina en un tubo de ensayo hasta que se forme un sublimado. Recolectar unos pocos miligramos del sublimado con una varilla de vidrio y mezclar en un tubo de ensayo con 1 ml de una solución de resorcinol en alcohol 1 en 20. Agregar 1 ml de ácido sulfúrico y mezclar por agitación: debe aparecer inmediatamente un color rojo oscuro. Cuidadosamente diluir la mezcla con 25 ml de agua helada y agregar un exceso de hidróxido de amonio 6 N: se debe producir un color azul o azul rojizo.

Transparencia de la solución

Disolver 1 g de Sulfadiazina en una mezcla de 20 ml de agua y 5 ml de hidróxido de sodio 1 N. La

solución debe ser transparente y no presentar un color más intenso que amarillo pálido.

Acidez

Digerir 2,00 g de Sulfadiazina con 100 ml de agua a 70 °C durante 5 minutos. Enfriar inmediatamente a temperatura ambiente y filtrar. Agregar a 25,0 ml del filtrado, 2 gotas de fenolftaleína (SR) y titular con hidróxido de sodio 0,10 N: no deben consumirse más de 0,20 ml para producir un color rosado.

Determinación del residuo de ignición <270>

No más de 0,1 %.

Límite de selenio <610>

No más de 0,003 %, determinado sobre 200 mg.

Límite de metales pesados <590>

Método II. No más de 0,002 %.

Pérdida por secado <680>

Secar a 105 °C durante 2 horas: no debe perder más de 0,5 % de su peso.

Impurezas comunes <510>

Solución muestra: 8,3 mg por ml, en una mezcla de tolueno y dimetilformamida (2:1).

Soluciones estándar: 0,008; 0,041; 0,8; y 0,17 mg por ml, en una mezcla de tolueno y dimetilformamida (2:1).

Fase móvil: cloroformo, metanol e hidróxido de amonio (30:12:1).

Revelador: 11.

VALORACIÓN

Sistema cromatográfico - Emplear un equipo para cromatografía de líquidos con un detector ultravioleta ajustado a 254 nm y una columna de 30 cm × 4 mm con fase estacionaria constituida por octadecilsilano químicamente unido a partículas porosas de sílice de 3 a 10 μm de diámetro. El caudal debe ser aproximadamente 2,0 ml por minuto.

Fase móvil - Agua, acetonitrilo y ácido acético glacial (87:12:1). Filtrar y desgasificar. Hacer los ajustes necesarios (ver *Aptitud del sistema* en 100. *Cromatografía*).

Preparación estándar - Disolver una cantidad exactamente pesada de Sulfadiazina SR-FA en hidróxido de sodio 0,025 N para obtener una solución de aproximadamente 1 mg por ml.

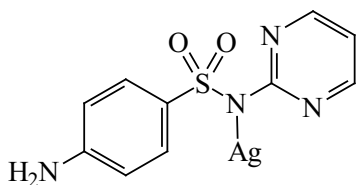
Preparación muestra - Pesar exactamente alrededor de 100 mg de Sulfadiazina, transferir a un matraz aforado de 100 ml, disolver con hidróxido de sodio 0,025 N, completar a volumen con el mismo solvente y mezclar.

Aptitud del sistema (ver 100. *Cromatografía*) - Cromatografiar la *Preparación estándar* y registrar

las respuestas de los picos según se indica en *Procedimiento*: el factor de asimetría para el pico de sulfadiazina no debe ser mayor de 1,5; la desviación estándar relativa para inyecciones repetidas no debe ser mayor de 2,0 %.

Procedimiento - Inyectar por separado en el cromatógrafo volúmenes iguales (aproximadamente 10 μ l) de la *Preparación estándar* y la *Preparación muestra*, registrar los cromatogramas y medir las respuestas de los picos principales. Calcular la cantidad de $C_{10}H_{10}N_4O_2S$ en la porción de Sulfadiazina en ensayo.

SULFADIAZINA DE PLATA



$C_{10}H_9AgN_4O_2S$ PM: 357,2 22199-08-2

Definición - Sulfadiazina de Plata es la sal de plata de 4-Amino-*N*-2-pirimidinilbencenosulfonamida. Debe contener no menos de 98,0 por ciento y no más de 102,0 por ciento de $C_{10}H_9AgN_4O_2S$, calculado sobre la sustancia seca y debe cumplir con las siguientes especificaciones.

Caracteres generales - Polvo cristalino blanco o amarillo pálido. Inodoro. Estable al aire; se transforma en color amarillo por exposición a la luz. Se descompone moderadamente frente a ácidos minerales fuertes. Fácilmente soluble en solución de amonio al 30 %; poco soluble en acetona; prácticamente insoluble en alcohol, cloroformo y éter.

Sustancia de referencia - Sulfadiazina de Plata SR-FA.

CONSERVACIÓN

En envases inactivos bien cerrados.

ENSAYOS

Identificación

A - Absorción infrarroja <460>. *En fase sólida.*

B - Examinar los cromatogramas obtenidos en *Pureza cromatográfica*. El valor de R_f de la mancha principal en el cromatograma obtenido a partir de la *Solución muestra* se debe corresponder con el obtenido con la *Solución estándar A*.

C - Transferir alrededor de 1,0 g de Sulfadiazina de Plata a un matraz aforado de 50 ml, disolver en 15 ml de hidróxido de amonio y 15 ml de agua, completar a volumen con agua y mezclar: la solución debe responder a los ensayos para *Plata* <410>.

Determinación del tamaño de partícula

[NOTA: realizar el ensayo con luz de baja intensidad]. Envolver con una hoja de aluminio un matraz de 1 litro, agregar 0,5 g de Sulfadiazina de Plata, agregar 1 litro de una solución isotónica apropiada y mezclar durante 2 horas. Agregar 5 ó 6 gotas de un dispersante apropiado. Sonicar durante 15 segundos y analizar inmediatamente empleando un contador electrónico de partículas con aperturas de 30 y 140 μm . El promedio del tamaño de las partículas no debe ser mayor a 10 μm y el tamaño

de no más del 10 % de las partículas debe ser de 40 μm .

Pérdida por secado <680>

Secar a 105 °C durante 1 hora: no debe perder más de 0,5 % de su peso.

Límite de nitrato

Solución estándar - Preparar una solución de nitrato de potasio de aproximadamente 200 μg de nitrato por ml.

Solución muestra - Pesar exactamente alrededor de 2 g de Sulfadiazina de Plata, transferir a un vaso de precipitados, agregar 30 ml de agua, agitar durante 20 minutos y filtrar a través de un filtro libre de nitrato.

Procedimiento - Transferir a sendos tubos de ensayo 3 ml de *Solución muestra* y 3 ml de agua, que será empleada como blanco. Transferir 1 ml de *Solución estándar* y 2 ml de agua a un tercer tubo de ensayo. Enfriar los tres tubos en un baño de hielo. Agregar lentamente a cada tubo 7 ml de una solución fría de ácido cromotrópico, preparada disolviendo 50 mg de ácido cromotrópico en 100 ml de ácido sulfúrico frío, mientras se agita por rotación, dejar los tubos en el baño de hielo durante 3 minutos. Retirar los tubos del baño de hielo y dejar en reposo durante 30 minutos. Determinar las absorbancias de la *Solución muestra* y la *Solución estándar* a la longitud de onda de máxima absorción aproximadamente 408 nm, con un espectrofotómetro, contra el blanco. Calcular el contenido de nitrato en la porción de Sulfadiazina de Plata en ensayo. No debe contener más de 0,1 %.

Pureza cromatográfica

Fase estacionaria - Emplear una placa para cromatografía de capa delgada (ver 100. *Cromatografía*) recubierta con gel de sílice para cromatografía con indicador de fluorescencia, de 0,25 mm de espesor.

Fase móvil - Cloroformo, metanol e hidróxido de amonio (7:4:1). [NOTA: mezclar el cloroformo y el metanol y luego agregar el hidróxido de amonio].

Solución estándar A - Transferir aproximadamente 50 mg de Sulfadiazina de Plata SR-FA a un matraz aforado de 10 ml y disolver en 3,0 ml de hidróxido de amonio. Completar a volumen con metanol y mezclar. Esta solución contiene aproximadamente 5 mg por ml.

Solución estándar B - Diluir cuantitativamente un volumen de la *Solución estándar A*, en etapas si fuera necesario, con una mezcla de metanol y agua (4:1) hasta obtener una solución de aproximadamente 0,05 mg por ml.

Solución muestra - Transferir aproximadamente 50 mg de Sulfadiazina de Plata a un matraz aforado de 10 ml y disolver en 3,0 ml de hidróxido de amonio. Completar a volumen con metanol y mezclar hasta obtener una solución de aproximadamente 5 mg por ml.

Procedimiento - Aplicar por separado sobre la placa 10 µl de la *Solución muestra* y 10 µl de las *Soluciones estándar A* y *B*, dejar secar las aplicaciones y desarrollar los cromatogramas hasta que el frente del solvente haya recorrido aproximadamente tres cuartas partes de la longitud de la placa. Retirar la placa de la cámara, marcar el frente del solvente y dejar secar al aire. Examinar la placa bajo luz ultravioleta a 254 nm: a excepción de la mancha principal en el cromatograma obtenido a partir de la *Solución muestra*, ninguna mancha debe ser mayor en tamaño o intensidad que la obtenida con la *Solución estándar B* (1,0 %) y la suma de las intensidades de todas las manchas, a excepción de la mancha principal, no debe ser mayor de 2,0 %.

Límite de plata

Pesar exactamente alrededor de 500 mg de Sulfadiazina de Plata, transferir a un vaso de precipitados, agregar 150 ml de agua y 50 ml de ácido nítrico y agitar durante 15 minutos. Titular con tiocianato de potasio 0,1 N (SV), determinando el punto final potenciométricamente empleando un electrodo indicador de plata y un electrodo de referencia de doble juntura. Realizar una determinación con un blanco y hacer las correcciones necesarias (ver 780. *Volumetría*). Cada ml de tiocianato de potasio 0,1 N equivale a 10,79 mg de plata: no debe contener menos de 29,3 % y no más de 30,5 % de plata.

VALORACIÓN

Sistema cromatográfico - Emplear un equipo para cromatografía de líquidos con un detector ultravioleta ajustado a 254 nm y una columna de 30 cm × 3,9 mm con fase estacionaria constituida por octadecilsilano químicamente unido a partículas porosas de sílice de 3 a 10 µm de diámetro. El caudal debe ser aproximadamente 2,0 ml por minuto.

Fase móvil - Agua, acetronitrilo y ácido fosfórico (900:99:1). Desgasificar. Hacer los ajustes necesarios (ver *Aptitud del Sistema* en 100. *Cromatografía*).

Diluyente - Transferir 100 ml de hidróxido de amonio a un matraz aforado de 1 litro, completar a volumen con agua y mezclar.

Solución del estándar interno - Disolver una cantidad exactamente pesada de *Sulfamerazina* en *Diluyente* y diluir cuantitativamente, y en etapas si

fuera necesario, con *Diluyente* hasta obtener una solución de aproximadamente 10 mg por ml.

Preparación madre del estándar - Pesar exactamente alrededor de 250 mg de Sulfadiazina de Plata SR-FA, transferir a un matraz aforado de 200 ml, disolver en 100 ml de *Diluyente* y sonicar durante 5 minutos. Agregar 25,0 ml de *Solución del estándar interno*, completar a volumen con *Diluyente* y mezclar.

Preparación estándar - Transferir 2,0 ml de *Preparación madre del estándar* a un matraz aforado de 50 ml, completar a volumen con *Fase móvil* y mezclar.

Preparación muestra - Pesar exactamente alrededor de 250 mg de Sulfadiazina de Plata, transferir a un tubo de centrifuga de 50 ml de fondo redondo. Agregar aproximadamente 35 ml de metanol, cerrar el tubo con una tapa con contratapa inerte y mezclar, empleando un mezclador de vórtice, durante aproximadamente 15 segundos. Centrifugar durante 15 minutos para separar las fases. Aspirar y descartar la fase metanólica sobrenadante. [NOTA: debe tenerse sumo cuidado para evitar la aspiración de parte del residuo]. Transferir 25,0 ml de la *Solución del estándar interno* a un matraz aforado de 200 ml. Agregar aproximadamente 30 ml de *Diluyente* al tubo de centrifuga, colocar la tapa nuevamente y mezclar, empleando un mezclador de vórtice, durante aproximadamente 15 segundos. Transferir cuantitativamente el contenido del tubo al matraz aforado de 200 ml, empleando *Diluyente* para enjuagar el tubo. Repetir el proceso tres veces más agregando 30 ml de *Diluyente*, mezclando y transfiriendo cuantitativamente al matraz. Llevar a volumen con *Diluyente* y mezclar. Sonicar si fuera necesario para obtener la disolución del residuo. Transferir 2,0 ml de esta solución a un matraz aforado de 50 ml, completar a volumen con *Fase móvil*, mezclar y filtrar.

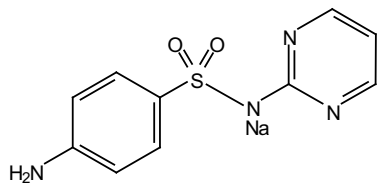
Aptitud del sistema (ver 100. *Cromatografía*) - Cromatografiar la *Preparación estándar* y registrar las respuestas de los picos según se indica en *Procedimiento*: la resolución *R* entre los picos de sulfadiazina y sulfamerazina no debe ser menor de 2,0; la desviación estándar relativa para inyecciones repetidas no debe ser mayor de 2,0 %.

Procedimiento - Inyectar por separado en el cromatógrafo volúmenes iguales (aproximadamente 10 µl) de la *Preparación estándar* y la *Preparación muestra*, registrar los cromatogramas y medir las respuestas de los picos principales. Calcular la cantidad de $C_{10}H_9AgN_4O_2S$ en la porción de Sulfadiazina de Plata en ensayo.

SULFADIAZINA SÓDICA

VALORACIÓN

Proceder según se indica en <730>. *Titulación con nitrito*. Cada ml de nitrito de sodio 0,1 M equivale a 27,23 mg de $C_{10}H_9N_4NaO_2S$.



$C_{10}H_9N_4NaO_2S$ PM: 272,3 547-32-0

Definición - Sulfadiazina Sódica es la Sal monosódica de 4-amino-*N*-2-pirimidinilbencenosulfonamida. Debe contener no menos de 99,0 por ciento y no más de 100,5 por ciento de $C_{10}H_9N_4NaO_2S$, calculado sobre la sustancia seca y debe cumplir con las siguientes especificaciones.

Caracteres generales - Polvo blanco. Por exposición prolongada al aire húmedo absorbe dióxido de carbono con liberación de sulfadiazina y se torna moderadamente soluble en agua. Sus soluciones son alcalinas frente a fenolftaleína. Inestable por exposición a la luz. Fácilmente soluble en agua; poco soluble en alcohol.

CONSERVACIÓN

En envases inactínicos de cierre perfecto.

ENSAYOS

Identificación

A - Disolver 1,5 g de Sulfadiazina Sódica en 25 ml de agua y agregar 3 ml de ácido acético 6 N: se debe formar un precipitado blanco (sulfadiazina). Recolectar el precipitado en un filtro, lavarlo bien con agua fría y secar a 105 °C durante 1 hora: la sulfadiazina obtenida debe fundir entre 250 y 254 °C empleando el *Método I* según se indica en <260>. *Determinación del punto de fusión*.

B - Someter a ignición 500 mg de Sulfadiazina Sódica: el residuo debe responder a los ensayos para *Sodio* <410>.

Límite de metales pesados <590>

Disolver 1,0 g Sulfadiazina Sódica en 25 ml de agua y agregar 5 gotas de sulfuro de sodio (SR): se debe producir una coloración que no debe ser más oscura que la de un blanco que contiene 2 ml de *Solución estándar de plomo (10 ppm)*. El límite es 0,002 %.

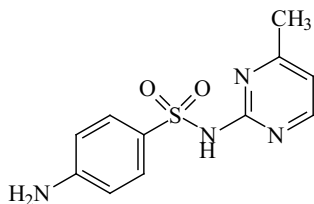
Límite de selenio <610>

No más de 0,003 %, determinado sobre 200 mg.

Pérdida por secado <680>

Secar a 105 °C durante 2 horas: no debe perder más de 0,5 % de su peso.

SULFAMERAZINA



$C_{11}H_{12}N_4O_2S$ PM:264,3 127-79-7

Definición - Sulfamerazina es el 4-Amino-*N*-(4-metil-2-pirimidinil)bencenosulfonamida. Debe contener no menos de 99,0 por ciento y no más de 101,0 por ciento de $C_{11}H_{12}N_4O_2S$, calculado sobre la sustancia seca y debe cumplir con las siguientes especificaciones.

Caracteres generales - Cristales o polvo cristalino blanco, blanco amarillento o blanco rosado. Moderadamente soluble en acetona; poco soluble en alcohol; muy poco soluble en agua y cloruro de metileno. Se disuelve en soluciones de hidróxidos alcalinos y ácidos minerales diluidos. Funde aproximadamente a 235 °C, con descomposición.

Sustancia de referencia - Sulfamerazina SR-FA.

CONSERVACIÓN

En envases inactivos de cierre perfecto.

ENSAYOS

Identificación

A - Absorción infrarroja <460>. *En fase sólida.*

B - Examinar los cromatogramas obtenidos en *Sustancias relacionadas*. La mancha principal en el cromatograma obtenido a partir de la *Solución muestra B* se debe corresponder en tamaño, intensidad y valor de R_f con la mancha obtenida en la *Solución estándar A*.

Acidez

Reducir a polvo fino una porción de Sulfamerazina. A 1,25 g del polvo agregar 40 ml de agua libre de dióxido de carbono y calentar a 70 °C durante 5 minutos. Enfriar durante 15 minutos en un baño de hielo y filtrar. A 20 ml del filtrado agregar 0,1 ml de azul de bromotimol (SR1). No deben requerirse más de 0,2 ml de hidróxido de sodio 0,1 N para cambiar el color del indicador.

Determinación del residuo de ignición <270>

No más de 0,1 %.

Sustancias relacionadas

Fase estacionaria - Emplear una placa para cromatografía en capa delgada (ver 100. *Cromato-*

grafía) recubierta con gel de sílice para cromatografía con indicador de fluorescencia, de 0,25 mm de espesor.

Fase móvil - Dioxano, nitrometano, agua y amoníaco diluido (50:40:5:3).

Diluyente - Metanol y amoníaco concentrado (96:4).

Solución muestra A - Disolver 100 mg de Sulfamerazina en 3 ml de *Diluyente* y diluir a 5 ml con el mismo solvente.

Solución muestra B - Diluir 1 ml de *Solución muestra A* a 10 ml con *Diluyente*.

Solución estándar A - Disolver 10 mg de Sulfamerazina SR-FA en 3 ml de *Diluyente* y diluir a 5 ml con el mismo solvente.

Solución estándar B - Diluir 2,5 ml de *Solución muestra B* a 50 ml con *Diluyente*.

Procedimiento - Aplicar por separado sobre la placa 5 µl de las *Soluciones estándar A* y *B* y 5 µl de las *Soluciones muestra A* y *B*. Dejar secar las aplicaciones y desarrollar los cromatogramas hasta que el frente del solvente haya recorrido aproximadamente tres cuartas partes de la longitud de la placa. Retirar la placa de la cámara, marcar el frente del solvente, secar a una temperatura entre 100 y 105 °C y examinar bajo luz ultravioleta a 254 nm: a excepción de la mancha principal en el cromatograma obtenido a partir de la *Solución muestra A*, ninguna mancha debe ser más intensa que la obtenida con la *Solución estándar B* (0,5 %).

Límite de metales pesados <590>

Método IV. Emplear 1,0 g de Sulfamerazina para preparar la *Solución muestra* y preparar la *Solución estándar* a partir de 2 ml de *Solución estándar de plomo* (10 ppm). El límite es 0,002 %.

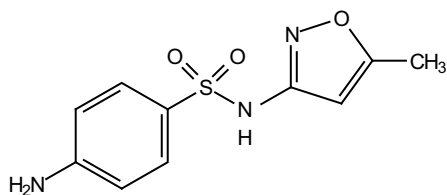
Pérdida por secado <680>

Secar entre 100 y 105 °C: no debe perder más de 0,5 % de su peso.

VALORACIÓN

Pesar exactamente alrededor de 250 mg de Sulfamerazina y transferir a un vaso de precipitados de 100 ml. Disolver en una mezcla de 50 ml de agua y 20 ml de ácido clorhídrico al 7,3 %. Agregar 3 g de bromuro de potasio y enfriar en un baño de hielo. Titular con nitrito de sodio 0,1 M (SV), agregado lentamente y con agitación, determinando el punto final electrométicamente. Cada ml de nitrito de sodio 0,1 M equivale a 26,43 mg de $C_{11}H_{12}N_4O_2S$.

SULFAMETOXAZOL



$C_{10}H_{11}N_3O_3S$ PM: 253,3 723-46-6

Definición - Sulfametoxazol es 4-Amino-*N*-(5-metil-3-isoxazolil)bencenosulfonamida. Debe contener no menos de 99,0 por ciento y no más de 101,0 por ciento de $C_{10}H_{11}N_3O_3S$, calculado sobre la sustancia seca y debe cumplir con las siguientes especificaciones.

Caracteres generales - Polvo cristalino blanco o casi blanco. Fácilmente soluble en acetona y en soluciones diluidas de hidróxido de sodio; moderadamente soluble en alcohol; prácticamente insoluble en agua, éter y cloroformo.

Sustancias de referencia - Sulfametoxazol SR-FA. Sulfanilamida SR-FA.

CONSERVACIÓN

En envases inactivos bien cerrados.

ENSAYOS

Identificación

A - Absorción infrarroja <460>. *En fase sólida.*

B - Absorción ultravioleta <470>

Solvente: hidróxido de sodio 1 en 250.

Concentración: 10 µg por ml.

Las absorbividades a 257 nm, calculadas sobre la sustancia seca, no deben diferir en más de 2,0 %.

C - Disolver 100 mg de Sulfametoxazol en 2 ml de ácido clorhídrico y agregar 3 ml de solución de nitrito de sodio 1 en 100 y 1 ml de solución de hidróxido de sodio 1 en 10 que contenga 10 mg de 2-naftol: se debe formar un precipitado anaranjado rojizo.

Determinación del punto de fusión <260>

Método I. Entre 168 y 172 °C.

Determinación del residuo de ignición <270>

No más de 0,1 %.

Pérdida por secado <680>

Secar a 105 °C durante 4 horas: no debe perder más de 0,5 % de su peso.

Límite de selenio <610>

No más de 0,003 %, determinado sobre 200 mg.

Sustancias relacionadas

Fase estacionaria - Emplear una placa para cromatografía en capa delgada (ver 100. *Cromatografía*) recubierta con gel de sílice para cromatografía de 0,25 mm de espesor.

Fase móvil - Alcohol, *n*-heptano, cloroformo y ácido acético glacial (25:25:25:7).

Solución estándar - Disolver 100 mg de Sulfametoxazol SR-FA en 0,10 ml de hidróxido de amonio, diluir a 10,0 ml con metanol y mezclar.

Solución de comparación - Disolver 20 mg de Sulfanilamida SR-FA y 20 mg de ácido sulfanílico en 10 ml de hidróxido de amonio y diluir a 100 ml con metanol. Transferir 2,0 ml de esta solución a un matraz aforado de 50 ml, agregar 10 ml de hidróxido de amonio, completar a volumen con metanol y mezclar.

Solución muestra - Disolver 100 mg de Sulfametoxazol en 0,10 ml de hidróxido de amonio, diluir a 10,0 ml con metanol y mezclar.

Revelador 1 - Ácido clorhídrico al 8 % y nitrito de sodio al 5 % (25:1,5).

Revelador 2 - Diclorhidrato de *N*-(1-naftil)-etilendiamina al 0,1 % en *Alcohol absoluto*.

Procedimiento - Aplicar por separado sobre la placa 10 µl de la *Solución estándar*, 25 µl de la *Solución de comparación* y 10 µl de la *Solución muestra*. Dejar secar las aplicaciones y desarrollar los cromatogramas hasta que el frente del solvente haya recorrido aproximadamente tres cuartas partes de la longitud de la placa. Retirar la placa de la cámara, marcar el frente del solvente y dejar secar al aire. Pulverizar sobre la placa con *Revelador 1* y dejar secar a temperatura ambiente. Pulverizar con *Revelador 2* y examinar las manchas: los valores de R_f son aproximadamente 0,7 para sulfametoxazol, 0,5 para sulfanilamida y 0,1 para ácido sulfanílico. Las manchas correspondientes a sulfanilamida y ácido sulfanílico en el cromatograma obtenido a partir de la *Solución muestra* no deben ser mayores en tamaño o intensidad a las manchas, a los respectivos valores de R_f , obtenidas para sulfanilamida y ácido sulfanílico con la *Solución de comparación* (0,2 %).

Impurezas orgánicas volátiles <520>

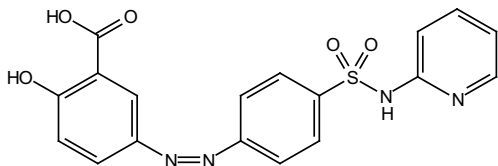
Método II.

VALORACIÓN

Pesar exactamente alrededor de 500 mg de Sulfametoxazol, disolver en una mezcla de 20 ml de ácido acético glacial y 40 ml de agua. Agregar 15 ml de ácido clorhídrico y enfriar a 15 °C. De inmediato, titular con nitrito de sodio 0,1 M (SV) y determinar el punto final potenciométricamente,

empleando un sistema de electrodos de platino-calomel. Realizar una determinación con un blanco y hacer las correcciones necesarias (ver 780. *Volumetría*). Cada ml de nitrito de sodio 0,1 M equivale a 25,33 mg de $C_{10}H_{11}N_3O_3S$.

SULFASALAZINA



$C_{18}H_{14}N_4O_5S$ PM: 398,4 599-79-1

Definición - Sulfasalazina es Ácido 2-hidroxi-5-[[4-[(2-piridinilamino)sulfonyl]fenil]azo]benzoico. Debe contener no menos de 97,0 por ciento y no más de 101,5 por ciento de $C_{18}H_{14}N_4O_5S$, calculado sobre la sustancia seca y debe cumplir con las siguientes especificaciones.

Caracteres generales - Polvo fino amarillo brillante o amarillo pardusco. Inodoro. Funde aproximadamente a 255 °C, con descomposición. Soluble en soluciones acuosas de hidróxidos alcalinos; muy poco soluble en alcohol; prácticamente insoluble en agua, éter y cloroformo.

Sustancia de referencia - Sulfasalazina SR-FA.

CONSERVACIÓN

En envases inactivos de cierre perfecto.

ENSAYOS

Identificación

Absorción infrarroja <460>. *En fase sólida.*

Determinación del residuo de ignición <270>

No más de 0,5 %.

Límite de cloruro y sulfato <560>

Cloruro - Digerir 2,0 g de Sulfasalazina en 100 ml de agua a 70 °C durante 5 minutos. Enfriar de inmediato a temperatura ambiente y filtrar. Transferir 25 ml del filtrado a un vaso de precipitados de 50 ml (retener el resto de este filtrado para el ensayo de *Sulfato*), agregar 1 ml de ácido nítrico, mezclar y dejar reposar durante 5 minutos. Filtrar a través de papel de filtro: el filtrado no debe presentar más cloruro que el correspondiente a 0,10 ml de ácido clorhídrico 0,020 N (0,014 %).

Sulfato - Transferir una porción de 25 ml del filtrado obtenido en el ensayo para *Cloruro* a un vaso de precipitados de 50 ml. Agregar 1 ml de ácido clorhídrico 3 N, mezclar y dejar reposar durante 5 minutos. Filtrar a través de papel de filtro: el filtrado no debe presentar más sulfato que el correspondiente a 0,20 ml de ácido sulfúrico 0,020 N (0,04 %).

Pureza cromatográfica

Fase estacionaria - Emplear una placa para cromatografía en capa delgada (ver 100. *Cromatografía*) recubierta con gel de sílice para cromatografía con indicador de fluorescencia, de 0,25 mm de espesor.

Fase móvil - Cloroformo, acetona y ácido fórmico (60:30:5).

Diluyente - Alcohol e hidróxido de amonio 2 M (4:1).

Solución estándar - Disolver una porción de Sulfasalazina SR-FA en *Diluyente* para obtener una solución de aproximadamente 10 mg por ml.

Soluciones estándar diluidas - Diluir alícuotas de la *Solución estándar* cuantitativamente y en etapas con *Diluyente* para obtener soluciones con las siguientes concentraciones:

Solución estándar diluida	concentración (µg/ml)	% con respecto a la muestra
A	200	2,0
B	150	1,5
C	100	1,0
D	20	0,2

Solución muestra - Preparar una solución de Sulfasalazina en *Diluyente* de aproximadamente 10 mg por ml.

Procedimiento - Aplicar por separado sobre la placa 10 µl de la *Solución muestra*, 10 µl de la *Solución estándar* y 10 µl de las *Soluciones estándar diluidas A, B, C y D*. Dejar secar las aplicaciones y desarrollar los cromatogramas en una cámara no saturada hasta que el frente del solvente haya recorrido aproximadamente tres cuartas partes de la longitud de la placa. Retirar la placa de la cámara, marcar el frente del solvente y secar con la ayuda de una corriente de aire caliente. Examinar la placa bajo luz ultravioleta a 254 nm: el valor de R_f de la mancha principal en el cromatograma obtenido a partir de la *Solución muestra* debe ser similar al obtenido con la *Solución estándar*; a excepción de la mancha principal en el cromatograma de la *Solución muestra*, ninguna mancha debe ser mayor en tamaño o intensidad que la mancha principal obtenida con la *Solución estándar A* (2 %) y la suma de las intensidades de las manchas secundarias no debe ser mayor de 4 %.

Límite de metales pesados <590>

Método II. No más de 0,002 %.

Pérdida por secado <680>

Secar a 105 °C durante 2 horas: no debe perder más de 1,0 % de su peso.

Impurezas orgánicas volátiles <520>

Método III.

Solvente: dimetilsulfóxido.

VALORACIÓN

Preparación estándar - Pesar exactamente alrededor de 150 mg de Sulfasalazina SR-FA, transferir a un matraz aforado de 100 ml, disolver en hidróxido de sodio 0,1 N, completar a volumen con el mismo solvente y mezclar. Transferir 5,0 ml de esta solución a un matraz aforado de 1 litro que contenga 750 ml de agua y mezclar. Agregar 20,0 ml de ácido acético 0,1 N, completar a volumen con agua y mezclar.

Preparación muestra - Pesar exactamente alrededor de 150 mg de Sulfasalazina, transferir a un matraz aforado de 100 ml, disolver en hidróxido de sodio 0,1 N, completar a volumen con el mismo solvente y mezclar. Transferir 5,0 ml de esta solución a un matraz aforado de 1 litro que contenga 750 ml de agua y mezclar. Agregar 20,0 ml de ácido acético 0,1 N, completar a volumen con agua y mezclar.

Procedimiento - Determinar las absorbancias de la *Preparación muestra* y la *Preparación estándar*, en celdas de 1 cm, a la longitud de onda de máxima absorción, aproximadamente 359 nm, con un espectrofotómetro apropiado, empleando agua como blanco. Calcular la cantidad de $C_{18}H_{14}N_4O_5S$ en la porción de Sulfasalazina en ensayo.

SULFÚRICO, ÁCIDO

H₂SO₄

PM: 98,1

7664-93-9

Definición - Ácido Sulfúrico debe contener no menos de 95,0 por ciento y no más de 98,0 por ciento, en peso, de H₂SO₄ y debe cumplir con las siguientes especificaciones.

Caracteres generales - Líquido transparente, incoloro, oleoso. Miscible con agua y alcohol con generación de calor. Cáustico y corrosivo. Densidad relativa aproximadamente 1,84.

CONSERVACIÓN

En envases de cierre perfecto.

ENSAYOS

Precaución - Cuando se mezcla Ácido Sulfúrico con otros líquidos, agregar siempre éste al diluyente cuidadosamente. Trabajar bajo campana de extracción.

Identificación

Debe responder a los ensayos para *Sulfato* <410>.

Límite de Cloruro <560>

Una dilución de 1,1 ml de Ácido Sulfúrico, equivalente a 2,0 g, en agua no debe contener más cloruro que el correspondiente a 0,15 ml de ácido clorhídrico 0,02 N (0,005 %).

Arsénico

Transferir 1,6 ml de Ácido Sulfúrico, equivalente a 3,0 g, a una cápsula de porcelana que contenga 3 ml de ácido nítrico y 20 ml de agua. Evaporar hasta formación de gases densos de trióxido de azufre, enfriar y transferir cuidadosamente el remanente a un matraz generador de arsina. Lavar la cápsula con 50 ml de agua y reunir los lavados en el matraz generador de arsina. Proceder según indica en *Procedimiento* en 540. *Límite de arsénico*, excepto que se debe omitir el agregado de 20 ml de ácido sulfúrico 7 N. El límite es 1 ppm.

Metales pesados <590>

Agregar 2,2 ml de Ácido Sulfúrico, equivalente a 4,0 g, a una solución de 1 mg de carbonato de sodio por ml. Calentar hasta casi sequedad, agregar 1 ml de ácido nítrico, evaporar hasta sequedad, agregar al residuo obtenido 2 ml de ácido acético 1 N y diluir con agua a 25 ml. El límite es 5 ppm.

Sustancias reductoras

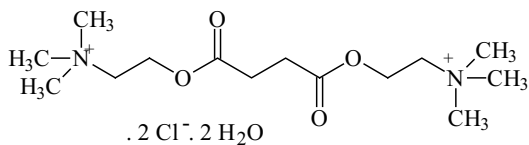
Diluir cuidadosamente 4,4 ml de Ácido Sulfúrico, equivalente a 8,0 g, con aproximadamente 50 ml de agua helada, manteniendo la solución fría durante el agregado. Agregar 0,10 ml de permanganato de potasio 0,10 N: la solución debe permanecer rosada du-

rante 5 minutos.

VALORACIÓN

Transferir 20 ml de agua a un erlenmeyer con tapón de vidrio. Pesar el erlenmeyer y agregar aproximadamente 1 ml de Ácido Sulfúrico. Pesar nuevamente para obtener el peso de la muestra, agregar 25 ml de agua, enfriar, agregar rojo de metilo (SR) y titular con hidróxido de sodio 1 N (SV). Cada ml de hidróxido de sodio 1 N equivale a 49,04 mg de H₂SO₄.

SUXAMETONIO, CLORURO DE



$\text{C}_{14}\text{H}_{30}\text{Cl}_2\text{N}_2\text{O}_4 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$

PM: 397,3

Sinonimia - Cloruro de Succinilcolina.

Definición - Cloruro de Suxametonio es Dicloruro de 2,2'-succinildioxibis (*N,N,N*-etiltrimetilamonio). Debe contener no menos de 98,0 por ciento y no más de 102,0 por ciento de $\text{C}_{14}\text{H}_{30}\text{Cl}_2\text{N}_2\text{O}_4 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$, calculado sobre la sustancia anhidra y debe cumplir con las siguientes especificaciones.

Caracteres generales - Polvo cristalino blanco o casi blanco. Higroscópico. Funde aproximadamente a 160 °C determinado sin desecación previa. Fácilmente soluble en agua y poco soluble en alcohol.

Sustancia de referencia - Cloruro de Suxametonio SR-FA.

CONSERVACIÓN

En envases inactínicos herméticamente cerrados.

ENSAYOS

Identificación

A - Absorción infrarroja <460>. *En fase sólida*.

B - Responde a los ensayos para Cloruro <410>.

C - Disolver aproximadamente 25 mg de Cloruro de Suxametonio en 1 ml de agua y agregar 0,1 ml de solución de cloruro de cobalto al 1,0 % y 0,1 ml de solución de ferrocianuro de potasio 5,3 %: se debe desarrollar color verde.

Determinación del punto de fusión <260>

Disolver 1,0 g de Cloruro de Suxametonio en agua libre de dióxido de carbono y diluir hasta 20 ml con el mismo solvente. A 1 ml de esta solución agregar 9 ml de agua, 10 ml de ácido sulfúrico diluido y 30 ml de solución de reineckato de amonio al 1,0 %. Se debe formar un precipitado rosa. Dejar reposar durante 30 minutos. Filtrar, lavar con agua, con alcohol y con éter. Secar aproximadamente a 80 °C. El punto de fusión del precipitado debe estar comprendido entre 180 y 185 °C.

Determinación del pH <250>

Entre 4,0 y 5,0, determinado sobre una solución de 50 mg por ml.

Cloruro de colina

Fase estacionaria - Emplear una placa para cromatografía en capa delgada (ver 100. *Cromatografía*) recubierta con celulosa microcristalina.

Fase móvil - Butanol, agua y ácido fórmico anhidro (5:4:1).

Solución muestra - Disolver 400 mg de Cloruro de Suxametonio en metanol y diluir a 10 ml con el mismo solvente.

Solución estándar - Disolver 400 mg de Cloruro de Suxametonio SR-FA en metanol y diluir a 10 ml con el mismo solvente.

Revelador - Iodobismutato de potasio (SR1).

Procedimiento - Aplicar por separado sobre la placa 5 µl de la *Solución muestra* y 5 µl de *Solución estándar*, dejar secar las aplicaciones y desarrollar los cromatogramas hasta que el frente del solvente haya recorrido aproximadamente tres cuartas partes de la longitud de la placa. Retirar la placa de la cámara, marcar el frente del solvente y dejar secar en una corriente de aire. Pulverizar sobre la placa con *Revelador*. A excepción de la mancha principal en el cromatograma obtenido a partir de la *Solución muestra* ninguna mancha debe ser más intensa que la correspondiente a cloruro de colina obtenida con la *Solución estándar* (0,5 %). El cromatograma obtenido con la *Solución estándar* debe presentar dos manchas claramente separadas.

Determinación de agua <120>

Titulación volumétrica directa - Entre 8,0 y 10,0 %, determinada en 300 mg de Cloruro de Suxametonio.

Determinación del residuo de ignición <270>

No más de 0,1 %.

VALORACIÓN

Pesar exactamente alrededor de 150 mg de Cloruro de Suxametonio y diluir en 50 ml de anhídrido acético. Titular con ácido perclórico 0,1 N (SV) determinando el punto final potenciométricamente. Realizar una determinación con un blanco y hacer las correcciones necesarias (ver 780. *Volumetría*). Cada ml de ácido perclórico 0,1 N equivale a 18,07 mg de $\text{C}_{14}\text{H}_{30}\text{Cl}_2\text{N}_2\text{O}_4$.

TALCO

$Mg_3Si_4O_{10}(OH)_2$ PM: 379,3 14087-96-6

Definición - Talco es un polvo natural y seleccionado de silicato de magnesio hidratado que puede contener variables cantidades de minerales asociados, predominando clorita (silicatos de magnesio y aluminio hidratado), magnesita (carbonato de magnesio), calcita (carbonato de calcio) y dolomita (carbonato de calcio y magnesio) y debe cumplir con las siguientes especificaciones.

Caracteres generales - Polvo blanco o casi blanco, ligero y homogéneo. Untuoso al tacto, no abrasivo. Prácticamente insoluble en agua; alcohol y en soluciones diluidas de ácidos e hidróxidos alcalinos.

CONSERVACIÓN

En envases bien cerrados.

ENSAYOS

Identificación

A - Absorción infrarroja <460>. *En fase sólida*, empleando bromuro de potasio: debe presentar bandas de absorción a $3677 \pm 2 \text{ cm}^{-1}$, $1018 \pm 2 \text{ cm}^{-1}$ y $669 \pm 2 \text{ cm}^{-1}$.

B - Mezclar aproximadamente 200 mg de carbonato de sodio anhidro y 2 g de carbonato de potasio, fundir en un crisol de platino, agregar 100 mg de Talco, calentar hasta fundir y dejar enfriar. Transferir la mezcla fundida a una placa o vaso de precipitados con la ayuda de aproximadamente 50 ml de agua caliente y agregar ácido clorhídrico hasta que cese la efervescencia. Agregar otros 10 ml de ácido clorhídrico y evaporar a sequedad en baño de vapor y dejar enfriar. Agregar 20 ml de agua, calentar a ebullición y filtrar. A 5 ml del filtrado agregar 1 ml de solución de amoníaco al 67 % y 1 ml de cloruro de amonio (SR) y filtrar. Agregar al filtrado 1 ml de fosfato dibásico de sodio (SR): se debe producir un precipitado blanco cristalino.

Amianto

Se debe verificar que el Talco este exento de amianto mediante difracción de rayos X o absorción infrarroja (ensayo de anfíboles y serpentininas) según se indica a continuación:

A - Absorción infrarroja <460>. *En fase sólida*, empleando bromuro de potasio. La presencia de bandas de absorción o de inflexiones en el intervalo de 600 cm^{-1} a 650 cm^{-1} , empleando la expansión de la escala indicaría la presencia de serpentininas; cualquier banda de absorción a $758 \pm 1 \text{ cm}^{-1}$ con expan-

sión de escala en un intervalo entre 740 cm^{-1} a 760 cm^{-1} indicaría la presencia de tremolita o de clorita. Luego de someter a ignición a 850 °C durante un mínimo de 30 minutos, cualquier banda de absorción a $758 \pm 1 \text{ cm}^{-1}$ con expansión de escala indicaría la presencia de tremolita.

B - Difracción de rayos X.

Radiación monocromática: $CUK\alpha$, 40KV, de 24 mA a 30 mA.

Rendija incidente: 1°

Rendija de detección: $0,2^\circ$

Velocidad del goniómetro: $1/10^\circ 2\theta/\text{min}$.

Intervalo de barrido: 10° a $13^\circ 2\theta$ y 24° a $26^\circ 2\theta$.

Muestra: no orientada. Colocar sobre un porta-objetos de vidrio y nivelar con un cubreobjeto de vidrio.

Procedimiento: Registrar los difractogramas: la detección de un pico de difracción a $10,5 \pm 0,1^\circ 2\theta$ indica la presencia de anfíboles; la detección de un pico de difracción a $24,3^\circ \pm 0,1^\circ 2\theta$ y a $12,1 \pm 0,1^\circ 2\theta$ indica la presencia de serpentininas.

Si por uno de los ensayos se detecta la presencia de anfíboles y/o serpentininas examinar una porción de Talco por microscopía óptica: la relación entre longitud y anchura debe ser 20:1 a 100:1 o más elevadas para las fibras de longitud superior a $5 \mu\text{m}$ con la posibilidad de dividirse en fibrillas muy finas; las fibras paralelas se pueden presentar en haces con extremos deshilachados, las fibras pueden tener forma de finas agujas y las fibras individuales se pueden presentar enmarañadas y/o curvadas.

Acidez o alcalinidad

Agregar 2,5 g de Talco a 50 ml de agua libre de dióxido de carbono, calentar a ebullición bajo reflujo y filtrar al vacío. A 10 ml del filtrado agregar 0,1 ml de una solución de azul de bromotimol (SR1): no se debe consumir más de 0,4 ml de ácido clorhídrico 0,01 N para virar el indicador. A 10 ml del filtrado agregar fenoltaleína (SR1): no debe consumirse más de 0,3 ml de hidróxido de sodio 0,01 N para virar el indicador a color rosa.

Sustancias solubles en agua

A 10 g de Talco agregar 50 ml de agua libre de dióxido de carbono, calentar a ebullición con un refrigerante a reflujo durante 30 minutos y dejar enfriar. Filtrar y diluir a 50 ml con agua libre de dióxido de carbono. Transferir 25 ml del filtrado a un recipiente apropiado, evaporar a sequedad y calentar a 105 °C durante 1 hora: el residuo no debe pesar más de 10 mg (0,2 %).

Control microbiológico de productos no obligatoriamente estériles <90>

Cuando en el rótulo se indique que Talco esté destinado a la administración tópica, el recuento de microorganismos aerobios viables totales no debe ser mayor de 10^2 bacterias aerobias y hongos por gramo.

Cuando en el rótulo se indique que Talco esté destinado a la administración oral, el recuento de microorganismos aerobios viables totales no debe ser mayor de 10^3 bacterias aerobias por gramo y 10^2 hongos por gramo.

Determinación del residuo de ignición <270>

No más de 7,0 % entre 1.050 y 1.100 °C.

Límite de aluminio

Solución estándar - Transferir 10 ml de ácido clorhídrico y 10 ml de una solución de 25,34 mg de cloruro de cesio por ml a 4 matraces aforados de 100 ml, agregar 5,0 ml, 10,0 ml, 15,0 ml y 20,0 ml de solución de aluminio (100 ppm) (SL), respectivamente y completar a volumen con agua.

Solución muestra - Pesar exactamente alrededor de 0,5 g de Talco, transferir a una cápsula de 100 ml de politetrafluoretileno, agregar 5 ml de ácido clorhídrico, 5 ml de ácido nítrico libre de plomo y 5 ml de ácido perclórico y agitar. Agregar 35 ml de ácido fluorhídrico y evaporar lentamente hasta sequedad sobre una placa calefactora. Agregar 5 ml de ácido clorhídrico al residuo, tapar la cápsula con un vidrio de reloj, calentar a ebullición y dejar enfriar. Enjuagar el vidrio de reloj y la cápsula con agua, transferir a un matraz aforado de 50 ml y completar a volumen con agua. Transferir 5 ml de esta solución a un matraz aforado de 100 ml, agregar 10 ml de una solución de 25,34 g de cloruro de cesio por litro y completar a volumen con agua.

Procedimiento - Determinar las absorbancias de las *Soluciones estándar* y la *Solución muestra* a 309,3 nm, con un espectrofotómetro de absorción atómica apropiado (ver 440. *Espectrofotometría de absorción y emisión atómica*) equipado con una lámpara de aluminio de cátodo hueco y una llama de aire de óxido nitroso-acetileno. Graficar las absorbancias de las *Soluciones estándar* en función de la concentración de aluminio y trazar la recta que mejor ajuste. Del gráfico obtenido determinar la concentración de aluminio en la *Solución muestra*: no debe contener más de 2,0 % de aluminio.

Límite de calcio

Solución estándar - Transferir 10 ml de ácido clorhídrico y 10 ml de cloruro de lantano (SR) a 4 matraces aforados de 100 ml, agregar 1,0 ml, 2,0 ml, 3,0 ml y 4,0 ml de solución de calcio

(100 ppm) (SL), respectivamente y completar a volumen con agua.

Solución muestra - Pesar exactamente alrededor de 0,5 g de Talco, transferir a una cápsula de 100 ml de politetrafluoretileno, agregar 5 ml de ácido clorhídrico, 5 ml de ácido nítrico libre de plomo y 5 ml de ácido perclórico y agitar. Agregar 35 ml de ácido fluorhídrico y evaporar lentamente hasta sequedad sobre una placa calefactora. Agregar 5 ml de ácido clorhídrico al residuo, tapar la cápsula con un vidrio de reloj, calentar a ebullición y dejar enfriar. Enjuagar el vidrio de reloj y la cápsula con agua, transferir a un matraz aforado de 50 ml y completar a volumen con agua. Transferir 5 ml de esta solución a un matraz aforado de 100 ml, agregar 10 ml de ácido clorhídrico, 10 ml de cloruro de lantano (SR) y completar a volumen con agua.

Procedimiento - Determinar las absorbancias de las *Soluciones estándar* y la *Solución muestra* a 422,7 nm, con un espectrofotómetro de absorción atómica apropiado (ver 440. *Espectrofotometría de absorción y emisión atómica*) equipado con una lámpara de calcio de cátodo hueco y una llama de aire de óxido nitroso-acetileno. Graficar las absorbancias de las *Soluciones estándar* en función de la concentración de calcio y trazar la recta que mejor ajuste. Del gráfico obtenido determinar la concentración de calcio en la *Solución muestra*: no debe contener más de 0,9 % de calcio.

Límite de plomo

Solución estándar - Transferir 50 ml de ácido clorhídrico 0,5 N a 4 matraces aforados de 100 ml, agregar 5,0 ml, 7,5 ml, 10,0 ml y 12,5 ml de solución de plomo (10 ppm) (SL), respectivamente y completar a volumen con agua.

Solución muestra - Pesar exactamente alrededor de 10 g de Talco, transferir a un balón, agregar gradualmente y con agitación 50 ml de ácido clorhídrico 0,5 N y calentar a reflujo en un baño de agua durante 30 minutos. Dejar enfriar, transferir a un vaso de precipitado y dejar sedimentar la sustancia no disuelta. Filtrar el sobrenadante, transferir a un matraz aforado de 100 ml, reteniendo el residuo en el vaso de precipitado, lavar el residuo y el vaso de precipitado con 3 porciones de 10 ml de agua caliente y lavar el filtro con 15 ml de agua caliente. Dejar enfriar el filtrado y completar a volumen con agua caliente.

Procedimiento - Determinar las absorbancias de las *Soluciones estándar* y de la *Solución muestra* a 217,0 nm, con un espectrofotómetro de absorción atómica apropiado (ver 440. *Espectrofotometría de absorción y emisión atómica*) equipado con una lámpara de plomo de cátodo hueco y una llama de

aire-acetileno. Graficar las absorbancias de las *Soluciones estándar* en función de la concentración de aluminio y trazar la recta que mejor ajuste. Del gráfico obtenido determinar la concentración de plomo en la *Solución muestra*: no debe contener más de 10 ppm de plomo.

Límite de hierro

Solución estándar - Transferir 50 ml de ácido clorhídrico 0,5 N a 4 matraces aforados de 100 ml, agregar 2,0 ml, 2,5 ml, 3,0 ml y 4,0 ml de solución de hierro (250 ppm) (SL), respectivamente y completar a volumen con agua.

Solución muestra - Transferir 2,5 ml de la *Solución muestra* empleada en el ensayo *Límite de plomo* a un matraz aforado de 100 ml, agregar 50 ml de ácido clorhídrico 0,5 N y completar a volumen con agua.

Procedimiento - Determinar las absorbancias de las *Soluciones estándar* y de la *Solución muestra* a 248,3 nm, con un espectrofotómetro de absorción atómica apropiado (ver 440. *Espectrofotometría de absorción y emisión atómica*) equipado con una lámpara de hierro de cátodo hueco y una llama de aire-acetileno y hacer las correcciones por interferencia del deuterio. Graficar las absorbancias de las *Soluciones estándar* en función de la concentración de hierro y trazar la recta que mejor ajuste. Del gráfico obtenido determinar la concentración de hierro en la *Solución muestra*: no debe contener más de 0,25 % de hierro.

Límite de magnesio

Solución estándar - Transferir 10 ml de ácido clorhídrico y 10 ml de cloruro de lantano (SR) a 4 matraces aforados de 100 ml, agregar 2,5 ml, 3,0 ml, 4,0 ml y 5,0 ml de solución de magnesio (10 ppm) (SR1), respectivamente y completar a volumen con agua.

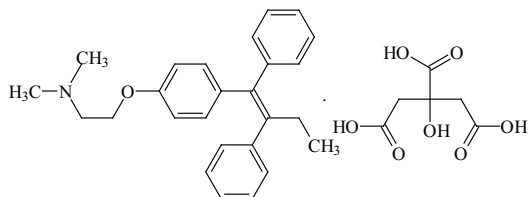
Solución muestra - Pesar exactamente alrededor de 0,5 g de Talco, transferir a una cápsula de 100 ml de politetrafluoretileno, agregar 5 ml de ácido clorhídrico, 5 ml de ácido nítrico libre de plomo y 5 ml de ácido perclórico y agitar. Agregar 35 ml de ácido fluorhídrico y evaporar lentamente hasta sequedad sobre una placa calefactora. Agregar 5 ml de ácido clorhídrico al residuo, tapar la cápsula con un vidrio de reloj, calentar a ebullición y dejar enfriar. Enjuagar el vidrio de reloj y la cápsula con agua, transferir a un matraz aforado de 50 ml y completar a volumen con agua. Transferir 0,5 ml de esta solución a un matraz aforado de 100 ml y completar a volumen con agua. Transferir 4,0 ml de esta solución a un matraz aforado de 100 ml, agregar 10 ml de ácido clorhídrico y 10 ml de solución de cloruro de lantano y completar a volumen con agua.

Procedimiento - Determinar las absorbancias de las *Soluciones estándar* y de la *Solución muestra* a 285,2 nm, con un espectrofotómetro de absorción atómica apropiado (ver 440. *Espectrofotometría de absorción y emisión atómica*) equipado con una lámpara de magnesio de cátodo hueco y una llama de aire-acetileno. Graficar las absorbancias de las *Soluciones estándar* en función de la concentración de magnesio y trazar la recta que mejor ajuste. Del gráfico obtenido determinar la concentración de magnesio en la *Solución muestra*: debe contener entre 17,0 y 19,5 % de magnesio.

ROTULADO

Indicar en el rótulo cuando Talco esté destinado para la administración oral o tópica.

TAMOXIFENO, CITRATO DE



$C_{26}H_{29}NO \cdot C_6H_8O_7$ PM: 563,6 54965-24-1

Definición - Citrato de Tamoxifeno es Citrato de (Z)-2-[4-(1,2-difenil-1-butenil)fenoxi]-N,N-dimetiletanamina. Debe contener no menos de 99,0 por ciento y no más de 101,0 por ciento de $C_{26}H_{29}NO \cdot C_6H_8O_7$, calculado sobre la sustancia seca y debe cumplir con las siguientes especificaciones.

Caracteres generales - Polvo cristalino blanco, fino. Funde aproximadamente a 142 °C, con descomposición. Soluble en metanol; muy poco soluble en acetona, agua, alcohol y cloroformo.

Presenta polimorfismo.

Sustancia de referencia - Citrato de Tamoxifeno SR-FA.

CONSERVACIÓN

En envases inactivos bien cerrados.

ENSAYOS

Identificación

A - Absorción infrarroja <460>. *En fase sólida.* Debe presentar una banda única entre 1.700 y 1.740 cm^{-1} . [NOTA: si los espectros obtenidos presentan diferencias, disolver la muestra y la *Sustancia de referencia* en acetona, evaporar hasta sequedad y registrar nuevamente los espectros].

B - Absorción ultravioleta <470>

Solvente: metanol

Concentración: 20 μg por ml

Examinar entre 220 y 350 nm: se deben observar dos máximos de absorción a 237 y 275 nm; la relación entre las absorbancias a dichos máximos, A_{237}/A_{275} , debe estar comprendida entre 1,45 y 1,65.

Determinación del residuo de ignición <270>

No más de 0,2 %.

Límite de isómero E

Sistema cromatográfico - Emplear un equipo para cromatografía de líquidos con un detector ultravioleta ajustado a 254 nm y una columna de 30 cm \times 4,0 mm con fase estacionaria constituida

por grupos fenilo químicamente unidos a partículas porosas de sílice de 5 a 10 μm de diámetro. El caudal debe ser aproximadamente 0,7 ml por minuto.

Fase móvil - Emplear una solución metanólica que contenga en cada litro, 320 ml de agua, 2 ml de ácido acético glacial y 1,08 g de 1-octanosulfonato de sodio. Hacer los ajustes necesarios (ver *Aptitud del sistema* en 100. *Cromatografía*).

Solución estándar - Disolver una porción exactamente pesada de Citrato de Tamoxifeno SR-FA en *Fase móvil* para obtener una solución de aproximadamente 600 μg por ml.

Solución muestra - Pesar exactamente alrededor de 30 mg de Citrato de Tamoxifeno y proceder según se indica para *Solución estándar*.

Aptitud del sistema (ver 100. *Cromatografía*) - Cromatografiar la *Solución estándar* y registrar las respuestas de los picos según se indica en *Procedimiento*: el tiempo de retención relativo para el pico correspondiente al isómero E con respecto al pico del isómero Z no debe ser mayor de 0,93; la desviación estándar relativa para inyecciones repetidas no debe ser mayor de 3,0 %.

Procedimiento - Inyectar por separado en el cromatógrafo volúmenes iguales (aproximadamente 20 μl) de la *Solución estándar* y la *Solución muestra*, registrar los cromatogramas y medir las respuestas de los picos secundarios correspondientes al isómero E. Calcular la cantidad de isómero E ($C_{26}H_{29}NO \cdot C_6H_8O_7$) en la porción de Citrato de Tamoxifeno en ensayo, con respecto al contenido de isómero E (citrato) declarado en la *Sustancia de referencia*. No debe contener más de 0,3 % de isómero E.

Límite de hierro <580>

Pesar exactamente alrededor de 1,0 g de Citrato de Tamoxifeno y transferir a un crisol apropiado. Humedecer con ácido sulfúrico y someter a ignición a baja temperatura hasta carbonizar completamente [NOTA: cubrir el crisol durante la ignición]. Agregar a la masa carbonizada 2,0 ml de ácido nítrico y 5 gotas de ácido sulfúrico y calentar cuidadosamente hasta que no se desarrollen más humos blancos. Someter a ignición a una temperatura comprendida entre 500 y 600 °C, hasta que el residuo carbonoso se queme por completo. Enfriar, agregar 10 ml de ácido clorhídrico 0,1 N caliente y digerir durante aproximadamente 5 minutos. Transferir el contenido del crisol con la ayuda de pequeñas porciones de agua a un matraz aforado de 50 ml, completar a volumen con agua y mezclar. Transferir 10 ml de esta solución a un tubo de Nessler y diluir con agua a 45 ml. Agregar 2,0 ml de ácido clorhídrico y mezclar. El límite es 0,005 %.

Límite de metales pesados <590>

Método II. No más de 0,001 %.

Sustancias relacionadas

Sistema cromatográfico - Emplear un equipo para cromatografía de gases con un detector de ionización a la llama y una columna de vidrio de 1 m × 4,0 mm con fase estacionaria líquida al 5 % constituida por 75 % de fenilpolisiloxano y 25 % de metilpolisiloxano sobre un soporte de tierra silícea para cromatografía de malla 100 a 120, que ha sido calcinada a 900 °C mezclando diatomea con Na₂CO₃ [NOTA: la tierra silícea se lava con ácido y luego con agua hasta neutralidad, pero no se lava con bases. La tierra silícea puede ser silanizada al tratarla con un agente como dimetildiclorosilano para bloquear los grupos silanoles superficiales]. Mantener la columna a 300 °C durante 24 horas antes del ensayo. Mantener la columna y el inyector aproximadamente a 260 °C y el detector a 300 °C. Se debe emplear helio seco como gas transportador con un caudal de aproximadamente 60 ml por minuto.

Solución muestra A - Dispersar aproximadamente 3,0 g de Citrato de Tamoxifeno en 100 ml de agua en una ampolla de decantación. Agregar, mezclando durante 10 minutos, 50 ml de hidróxido de sodio 0,5 N. Extraer con dos porciones de 50 ml de éter y combinar los extractos. Lavar con 20 ml de agua, descartar la fase acuosa y secar la fase etérea sobre sulfato de sodio anhidro. Evaporar bajo atmósfera de nitrógeno y secar al vacío durante 2 horas a temperatura ambiente. Pesar exactamente 1,5 g del residuo obtenido, transferir a un matraz aforado de 10 ml, agregar 5,0 ml de una mezcla de piridina y anhídrido acético (95:5) y calentar a 60 °C durante 10 a 15 minutos. Enfriar y completar a volumen con la misma mezcla de solventes y mezclar.

Solución muestra B - Diluir 1 en 200, la *Solución muestra A* con una mezcla de piridina y anhídrido acético (95:5).

Aptitud del sistema (ver 100. *Cromatografía*) - Cromatografiar la *Solución muestra B* y registrar las respuestas de los picos según se indica en *Procedimiento*: la desviación estándar relativa para inyecciones repetidas no debe ser mayor de 3,0 %.

Procedimiento - Inyectar por separado en el cromatógrafo volúmenes iguales (aproximadamente 2 µl) de las *Soluciones muestra A* y *B*, registrar los cromatogramas desde 0,1 hasta 5,0, en relación al tiempo de retención del pico principal, y medir las respuestas de todos los picos. A excepción del pico principal y del pico debido al solvente en el cromatograma obtenido a partir de la *Solución muestra A*, la respuesta de ningún pico debe ser mayor a la

respuesta del pico principal obtenido con la *Solución muestra B* (0,5 %); la suma de todos los picos, a excepción del pico principal y el correspondiente al solvente, en el cromatograma obtenido a partir de la *Solución muestra A*, no debe ser mayor a dos veces la respuesta del pico principal obtenido con la *Solución estándar B* (1,0 %).

Pérdida por secado <680>

Secar a 105 °C durante 4 horas: no debe perder más de 0,5 % de su peso.

Impurezas orgánicas volátiles <520>

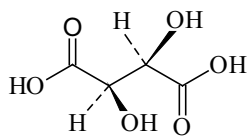
Método III.

Solvente: dimetilsulfóxido.

VALORACIÓN

Pesar exactamente alrededor de 1,0 g de Citrato de Tamoxifeno, disolver en 150 ml de ácido acético glacial y titular con ácido perclórico 0,1 N (SV), determinando el punto final potenciométricamente, empleando un electrodo indicador de vidrio y un electrodo de plata-cloruro de plata como referencia. Realizar una determinación con un blanco y hacer las correcciones necesarias (ver 780. *Volumetría*). Cada ml de ácido perclórico 0,1 N equivale a 56,36 mg de C₂₆H₂₉NO · C₆H₈O₇.

TARTÁRICO, ÁCIDO



$C_4H_6O_6$

PM: 150,1

87-69-4

Definición - Ácido Tartárico es Ácido [R-(R*,R*)]-2,3-dihidroxiбутanodioico. Debe contener no menos de 99,7 por ciento y no más de 100,5 por ciento de $C_4H_6O_6$, previamente secado sobre pentóxido de fósforo durante 3 horas y debe cumplir con las siguientes especificaciones.

Caracteres generales - Polvo cristalino fino o granular de color blanco o cristales incoloros, translúcidos. Inodoro y estable al aire. Muy soluble en agua; fácilmente soluble en alcohol.

CONSERVACIÓN

En envases bien cerrados.

ENSAYOS

Identificación

A - Debe responder a los ensayos para *Tartrato* <410>.

B - Someter a ignición una porción de Ácido Tartárico: se debe descomponer gradualmente, emitiendo un olor similar al del azúcar quemada.

Determinación de la rotación óptica <170>

Rotación específica: Entre + 12,0° y + 13,0°.

Solución muestra: 200 mg por ml.

Pérdida por secado <680>

Secar sobre pentóxido de fósforo durante 3 horas: no debe perder más de 0,5 % de su peso.

Determinación del residuo de ignición <270>

No más de 0,1 %.

Límite de oxalato

A 10 ml de una solución de Ácido Tartárico 1 en 10, agregar hidróxido de amonio 6 N para neutralizar y agregar 10 ml de sulfato de calcio (SR): no se debe producir turbidez.

Sulfato

A 10 ml de una solución de Ácido Tartárico 1 en 100, agregar 3 gotas de ácido clorhídrico y 1 ml de cloruro de bario (SR): no se debe producir turbidez.

Límite de metales pesados <590>

Método II. No más de 0,001 %.

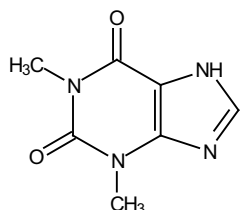
Impurezas orgánicas volátiles <520>

Método I.

VALORACIÓN

Pesar exactamente alrededor de 2 g de Ácido Tartárico, previamente secado, transferir a un erlenmeyer y disolver en 40 ml de agua. Agregar fenolftaleína (SR) y titular con hidróxido de sodio 1 N (SV). Cada ml de hidróxido de sodio 1 N equivale a 75,04 mg de $C_4H_6O_6$.

TEOFILINA



$C_7H_8N_4O_2$ PM: 180,2 58-55-9

$C_7H_8N_4O_2 \cdot H_2O$ PM: 198,2 5967-84-0

Definición - Teofilina es 3,7-Dihidro-1,3-dimetil-1H-purina-2,6-diona o su monohidrato. Debe contener no menos de 97,0 por ciento y no más de 102,0 por ciento de $C_7H_8N_4O_2$, calculado sobre la sustancia seca y debe cumplir con las siguientes especificaciones.

Caracteres generales - Polvo cristalino blanco, inodoro. Estable al aire. Fácilmente soluble en soluciones de hidróxidos alcalinos y amoníaco; moderadamente soluble en alcohol, cloroformo y éter; poco soluble en agua.

Presenta polimorfismo.

Sustancia de referencia - Teofilina SR-FA.

CONSERVACIÓN

En envases bien cerrados.

ENSAYOS

Identificación

A - Absorción infrarroja <460>. *En fase sólida.*

B - Examinar los cromatogramas obtenidos en *Valoración*. El tiempo de retención, relativo al estándar interno, del pico principal en el cromatograma obtenido a partir de la *Preparación muestra* se debe corresponder con el obtenido con la *Preparación estándar*.

Determinación del punto de fusión <260>

Entre 270 y 274 °C, con un intervalo de fusión no mayor de 3 °C.

Acidez

Disolver 500 mg de Teofilina en 75 ml de agua y agregar 1 gota de rojo de metilo (SR): no se debe requerir más de 1,0 ml de hidróxido de sodio 0,020 N para virar de rojo a amarillo.

Pérdida por secado <680>

Secar a 105 °C durante 4 horas: el monohidrato debe perder entre 7,5 y 9,5 % de su peso y la forma anhidra no debe perder más de 0,5 % de su peso.

Determinación del residuo de ignición <270>

No más de 0,15 %.

Impurezas orgánicas volátiles <520>

Método III.

Solvente: dimetilsulfóxido.

VALORACIÓN

Sistema cromatográfico - Emplear un equipo para cromatografía de líquidos con un detector ultravioleta ajustado a 280 nm y una columna de 30 cm × 4 mm con fase estacionaria constituida por octadecilsilano químicamente unido a partículas porosas de sílice de 3 a 10 µm de diámetro. El caudal debe ser aproximadamente 1 ml por minuto.

Solución reguladora - Transferir 2,72 g de acetato de sodio trihidratado a un matraz aforado de 2 litros, agregar aproximadamente 200 ml de agua y agitar hasta completar la disolución. Agregar 10,0 ml de ácido acético glacial, completar a volumen con agua y mezclar.

Fase móvil - *Solución reguladora* y acetonitrilo (93:7). Filtrar y desgasificar. Hacer los ajustes necesarios (ver *Aptitud del sistema* en 100. *Cromatografía*).

Solución del estándar interno - Pesar exactamente alrededor de 50 mg de teobromina, transferir a un matraz aforado de 100 ml, disolver en 10,0 ml de hidróxido de amonio 6 N, completar a volumen con *Fase móvil* y mezclar.

Preparación estándar - Disolver una cantidad exactamente pesada de Teofilina SR-FA en *Fase móvil* y diluir cuantitativamente y en etapas, si fuera necesario, con *Fase móvil* para obtener una solución de aproximadamente 1 mg por ml. Transferir 10,0 ml de esta solución a un matraz aforado de 100 ml, agregar 20,0 ml de *Solución del estándar interno*, completar a volumen con *Fase móvil* y mezclar para obtener una solución de aproximadamente 0,1 mg por ml.

Preparación muestra - Pesar exactamente alrededor de 100 mg de Teofilina, transferir a un matraz aforado de 100 ml, agregar aproximadamente 50 ml de *Fase móvil* y agitar mecánicamente hasta disolución completa. Completar a volumen con *Fase móvil* y mezclar. Transferir 10,0 ml de esta solución a un matraz aforado de 100 ml, agregar 20,0 ml de *Solución del estándar interno*, completar a volumen con *Fase móvil* y mezclar.

Aptitud del sistema (ver 100. *Cromatografía*) - Cromatografiar la *Preparación estándar* y registrar las respuestas de los picos según se indica en *Procedimiento*: los tiempos de retención relativos deben ser aproximadamente 1,0 para teobromina y 1,6 para teofilina; la resolución *R* entre los picos de teofilina y teobromina no debe ser menor de 2,0; el factor de asimetría para el pico de teofilina no debe

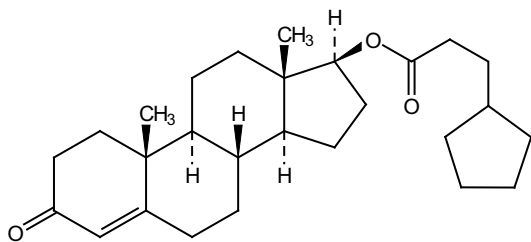
ser mayor de 2,0; la desviación estándar relativa para inyecciones repetidas no debe ser mayor de 1,5 %.

Procedimiento - Inyectar por separado en el cromatógrafo volúmenes iguales (entre 10 y 25 μ l) de la *Preparación estándar* y la *Preparación muestra*, registrar los cromatogramas y medir las respuestas de los picos principales. Calcular la cantidad de $C_7H_8N_4O_2$ en la porción de Teofilina en ensayo.

ROTULADO

Indicar en el rótulo si la Teofilina es anhidra o monohidrato.

TESTOSTERONA, CIPIONATO DE



$C_{27}H_{40}O_3$ PM: 412,6 58-20-8

Definición - Cipionato de Testosterona es 17β - (Ciclopentanopropionato) de androst-4-en-3-ona. Debe contener no menos de 97,0 por ciento y no más de 103,0 por ciento de $C_{27}H_{40}O_3$, calculado sobre la sustancia seca y debe cumplir con las siguientes especificaciones.

Caracteres generales - Polvo cristalino blanco o casi blanco. Estable al aire. Fácilmente soluble en alcohol, cloroformo, dioxano y éter; soluble en aceites vegetales. insoluble en agua

Sustancias de referencia - Cipionato de Testosterona SR-FA. Caprilato de Colesterilo SR-FA.

CONSERVACIÓN

En envases inactivos bien cerrados.

ENSAYOS

Identificación

Absorción infrarroja <460>. *En fase sólida.*

Determinación del punto de fusión <260>

Entre 98 y 104 °C.

Determinación de la rotación óptica <170>

Rotación específica: Entre +85° y +92°.

Solución muestra: 20 mg por ml, en cloroformo.

Pérdida por secado <680>

Secar al vacío sobre gel de sílice durante 4 horas: no debe perder más de 0,5 % de su peso.

Determinación del residuo de ignición <270>

No más de 0,2 %.

Ácido ciclopentanopropiónico libre

Disolver 500 mg de Cipionato de Testosterona en 10 ml de alcohol previamente neutralizado hasta un color azul débil después de agregar 2 ó 3 gotas de azul de bromotimol (SR) y titular de inmediato con hidróxido de sodio 0,01 N (SV): no deben consumirse más de 0,70 ml de hidróxido de sodio 0,01 N (0,20 %).

Impurezas orgánicas volátiles <520>

Método III.

Solvente: dimetilsulfóxido.

VALORACIÓN

Sistema cromatográfico - Emplear un equipo para cromatografía de gases con un detector de ionización a la llama y una columna de vidrio de 1,2 m × 3 mm con fase estacionaria constituida por trifluorpropilmetilpolisiloxano al 1 % p/p sobre un soporte constituido por tierra silícea calcinada para cromatografía de gases que ha sido calcinada a 900 °C mezclando diatomea con Na_2CO_3 y lavada con ácido y álcali. Mantener la columna a 260 °C. Emplear helio como gas transportador con un caudal de aproximadamente 50 ml por minuto.

Solución del estándar interno - Transferir 80 mg de Caprilato de Colesterilo SR-FA a un matraz aforado de 100 ml, disolver en una mezcla de metanol y cloroformo (4:1) y completar a volumen con la misma mezcla de solventes.

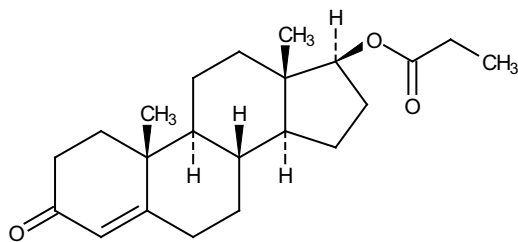
Preparación estándar - Pesar exactamente alrededor de 10 mg de Cipionato de Testosterona SR-FA, transferirlos a un recipiente con tapa y agregar 10,0 ml de *Solución del estándar interno* y mezclar.

Preparación muestra - Pesar exactamente alrededor de 10 mg de Cipionato de Testosterona, transferirlos un recipiente con tapa y agregar 10,0 ml de *Solución del estándar interno* y mezclar.

Aptitud del sistema (ver 100. *Cromatografía*) - Cromatografiar la *Preparación estándar* y registrar las respuestas de los picos según se indica en *Procedimiento*: la resolución *R* entre los picos del estándar interno y de cipionato de testosterona no debe ser menor de 3,0; la desviación estándar relativa para inyecciones repetidas no debe ser mayor de 2,0 % calculado a partir del cociente de las respuestas de cipionato de testosterona y del estándar interno.

Procedimiento - Inyectar por separado en el cromatógrafo volúmenes iguales (aproximadamente 1 μ l) de la *Preparación muestra* y la *Preparación estándar*, registrar los cromatogramas y medir las respuestas de los picos principales. Calcular la cantidad de $C_{27}H_{40}O_3$ en la porción de Cipionato de Testosterona en ensayo, relacionando las respuestas de los picos del cipionato de testosterona y del estándar interno obtenidos a partir de la *Preparación muestra* y la *Preparación estándar*.

TESTOSTERONA, PROPIONATO DE



$C_{22}H_{32}O_3$ PM: 344,5 57-85-2

Definición - Propionato de Testosterona es 17 β -(Propionato) de androst-4-en-3-ona. Debe contener no menos de 97,0 por ciento y no más de 103,0 por ciento de $C_{22}H_{32}O_3$, calculado sobre la sustancia seca y debe cumplir con las siguientes especificaciones.

Caracteres generales - Polvo cristalino o cristales blancos o casi blancos. Es estable al aire. Fácilmente soluble en alcohol, dioxano, éter y en otros solventes orgánicos; soluble en aceites vegetales; insoluble en agua.

Sustancias de referencia - Propionato de Testosterona SR-FA. Acetato de Testosterona SR-FA.

CONSERVACIÓN

En envases inactivos bien cerrados.

ENSAYOS

Identificación

A - Absorción infrarroja <460>. *En fase sólida.*

B - Absorción ultravioleta <470>. *Solvente: alcohol.*

Concentración: 10 μ g por ml.

Las absorbividades a 241 nm, calculadas sobre la sustancia seca, no deben diferir en más de 3,0 %.

C - Calentar a reflujo 25 mg de Propionato de Testosterona con 2 ml de una solución de hidróxido de potasio en metanol 1 en 100 durante 1 hora. Enfriar la mezcla, agregar 10 ml de agua, filtrar y lavar el precipitado con agua hasta que el último lavado sea neutro frente al tornasol. Secar el precipitado al vacío a 60 °C durante 3 horas: la testosterona obtenida debe fundir entre 151 y 157 °C.

Determinación del punto de fusión <260>
Entre 118 y 123 °C.

Determinación de la rotación óptica <170>
Rotación específica: Entre +83° y +90°.

Solución muestra: 20 mg por ml, previamente secados, en dioxano.

Pérdida por secado <680>

Secar al vacío sobre gel de sílice durante 4 horas: no debe perder más de 0,5 % de su peso.

Sustancias relacionadas

Fase estacionaria - Emplear una placa para cromatografía en capa delgada (ver 100. *Cromatografía*) recubierta con gel de sílice para cromatografía con indicador de fluorescencia, de 0,25 mm de espesor.

Fase móvil - Acetato de *n*-butilo, éter de petróleo y ácido acético glacial (70:30:1).

Solución muestra - Disolver 0,25 g de Propionato de Testosterona en cloroformo y diluir a 5 ml con el mismo solvente.

Solución estándar - Diluir 1,0 ml de la *Solución muestra* a 10,0 ml con cloroformo. Diluir 1,0 ml de esta solución hasta 10,0 ml con cloroformo.

Solución estándar de acetato de testosterona - Disolver 10 mg de Acetato de Testosterona SR-FA en cloroformo y diluir a 10,0 ml con el mismo solvente.

Solución de resolución - A 5,0 ml de la *Solución estándar de acetato de testosterona* agregar 1,0 ml de la *Solución muestra* y diluir a 15,0 ml con cloroformo.

Procedimiento - Aplicar por separado sobre la placa 2 μ l de la *Solución muestra*, 2 μ l de la *Solución estándar*, 2 μ l de la *Solución estándar de acetato de testosterona* y 2 μ l de la *Solución de resolución*. Dejar secar las aplicaciones y desarrollar los cromatogramas hasta que el frente del solvente haya recorrido aproximadamente tres cuartas partes de la longitud de la placa. Retirar la placa de la cámara, marcar el frente del solvente y dejar secar al aire. Examinar la placa bajo luz ultravioleta a 254 nm: el ensayo solo es válido si en el cromatograma obtenido con la *Solución de resolución* se observan dos manchas completamente separadas. La mancha correspondiente al acetato de testosterona en el cromatograma obtenido a partir de la *Solución muestra* no debe ser más intensa que la obtenida con la *Solución estándar de acetato de testosterona* (2,0 %). A excepción de la mancha principal y la correspondiente al acetato de testosterona en el cromatograma obtenido a partir de la *Solución muestra*, ninguna mancha debe ser más intensa que la obtenida con la *Solución estándar* (1,0 %).

Impurezas orgánicas volátiles <520>

Método II.

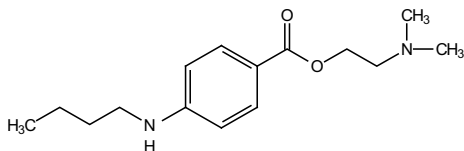
VALORACIÓN

Preparación muestra - Pesar exactamente alrededor de 40 mg de Propionato de Testosterona, disolver en cloroformo para obtener 100 ml y mezclar. Transferir 10,0 ml de esta solución a un matraz aforado de 100 ml, completar a volumen con cloroformo y mezclar.

Preparación estándar - Disolver una cantidad de Propionato de Testosterona SR-FA, exactamente pesada, en cloroformo y diluir cuantitativamente y en etapas con cloroformo para obtener una solución de aproximadamente 40 µg por ml.

Procedimiento - Transferir 5,0 ml de la *Preparación muestra* y la *Preparación estándar* a sendos erlenmeyers de 50 ml con tapón de vidrio y colocar 5,0 ml de cloroformo en un erlenmeyer similar para preparar un blanco. Agregar a cada erlenmeyer 10,0 ml de una solución de 375 mg de *Isoniazida* y 0,47 ml de ácido clorhídrico en 500 ml de metanol, mezclar y dejar reposar durante 45 minutos. Determinar concomitantemente las absorbancias de la *Preparación muestra* y la *Preparación estándar* a la longitud de onda de máxima absorción, aproximadamente 380 nm, con un espectrofotómetro apropiado, empleando el blanco para llevar a cero la lectura del aparato. Calcular la cantidad de $C_{22}H_{32}O_3$ en la porción de Propionato de Testosterona en ensayo.

TETRACAÍNA



$C_{15}H_{24}N_2O_2$

PM: 264,4

94-24-6

Definición - Tetracaína es Éster 2-(dimetilamino)etílico del ácido 4-(butilamino)benzoico. Debe contener no menos de 98,0 por ciento y no más de 101,0 por ciento de $C_{15}H_{24}N_2O_2$, calculado sobre la sustancia seca y debe cumplir con las siguientes especificaciones.

Caracteres generales - Sólido ceroso blanco o amarillento. Soluble en alcohol, éter y cloroformo; muy poco soluble en agua.

Sustancia de referencia - Clorhidrato de Tetracaína SR-FA.

CONSERVACIÓN

En envases inactivos de cierre perfecto.

ENSAYOS

Identificación

A - Disolver 100 mg de Tetracaína en 10 ml de ácido clorhídrico diluido (1 en 120) y agregar 1 ml de solución de tiocianato de potasio 1 en 4: se debe formar un precipitado cristalino. Recristalizar el precipitado en agua y secar a 80 °C durante 2 horas: debe fundir entre 130 y 132 °C (ver 260. *Determinación del punto de fusión*).

B - Pesar exactamente alrededor de 90 mg de Tetracaína, transferir a un matraz aforado de 500 ml, disolver en 10 ml de ácido clorhídrico diluido (1 en 120), completar a volumen con agua y mezclar. Transferir 5,0 ml de esta solución a un matraz aforado de 100 ml, agregar 2 ml de *Solución reguladora N° 6* (ver 770. *Valoración microbiológica de antibióticos*), completar a volumen con agua y mezclar: el espectro de absorción ultravioleta de esta solución (ver 470. *Espectrofotometría ultravioleta y visible*) debe presentar máximos y mínimos a las mismas longitudes de onda que el de una solución 1 en 100.000 de Clorhidrato de Tetracaína SR-FA en una mezcla de agua y *Solución reguladora N° 6* (ver 770. *Valoración microbiológica de antibióticos*) (50:1) y las absorptividades molares respectivas, calculadas sobre la sustancia seca, a la longitud de onda de máxima absorción, aproximadamente 310 nm, no deben diferir en más de 2,0 %. [NOTA: el peso molecular de clorhidrato de tetracaína ($C_{15}H_{24}N_2O_2 \cdot HCl$) es 300,8].

Determinación del punto de fusión <260>

Método I. Entre 41 y 46 °C.

Pérdida por secado <680>

Secar al vacío sobre pentóxido de fósforo durante 18 horas: no debe perder más de 0,5 % de su peso.

Determinación del residuo de ignición <270>

No más de 0,1 %.

Pureza cromatográfica

Fase estacionaria - Emplear una placa para cromatografía en capa delgada (ver 100. *Cromatografía*) recubierta con gel de sílice para cromatografía con indicador de fluorescencia, de 0,25 mm de espesor.

Fase móvil - Cloroformo, metanol e isopropilamina (98:7:2).

Solución muestra - Disolver una cantidad exactamente pesada de Tetracaína en cloroformo para obtener una solución de aproximadamente 50 mg por ml.

Solución estándar - Preparar una solución de ácido 4-butilamino benzoico en metanol de aproximadamente 0,2 mg por ml.

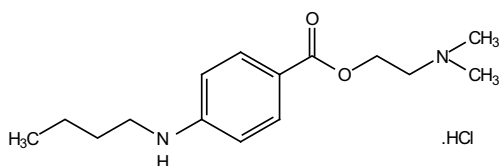
Procedimiento - Aplicar por separado sobre la placa 5 µl de la *Solución muestra* y 5 µl de la *Solución estándar*, dejar secar las aplicaciones y desarrollar los cromatogramas hasta que el frente del solvente haya recorrido aproximadamente tres cuartas partes de la longitud de la placa. Retirar la placa de la cámara y secar con una corriente de aire caliente. Examinar la placa bajo luz ultravioleta a 254 nm: a excepción de la mancha principal, ninguna mancha en el cromatograma obtenido a partir de la *Solución muestra* debe ser más intensa que la mancha principal obtenida con la *Solución estándar* (0,4 %) y la suma de las intensidades de todas las manchas no debe ser mayor de 0,8 %.

VALORACIÓN

Pesar exactamente alrededor de 500 mg de Tetracaína y transferir a un recipiente apropiado. Agregar 5 ml de ácido clorhídrico, 50 ml de agua y enfriar a 15 °C. Agregar aproximadamente 25 g de hielo triturado y titular lentamente con nitrito de sodio 0,1 M (SV), agitando vigorosamente, hasta que una varilla de vidrio sumergida en la solución titulada produzca de inmediato un anillo azul cuando se la pone en contacto con papel de ioduroalmidón (ver *Papeles indicadores en Indicadores, papeles y papeles indicadores*). Cuando se completa la titulación, el punto final es reproducible luego que la mezcla se ha dejado en reposo durante 1 minuto. Realizar una determinación con un blanco y hacer las correcciones necesarias (ver 780.

Volumetria). Cada ml de nitrito de sodio 0,1 M equivale a 26,44 mg de $C_{15}H_{24}N_2O_2$.

TETRACAÍNA, CLORHIDRATO DE



$C_{15}H_{24}N_2O_2 \cdot HCl$ PM: 300,8 136-47-0

Definición - Clorhidrato de Tetracaína es Monoclorhidrato del ácido 4-(butilamino)benzoico 2-(dimetilamino)etil éster. Debe contener no menos de 98,5 por ciento y no más de 101,0 por ciento de $C_{15}H_{24}N_2O_2 \cdot HCl$, calculado sobre la sustancia anhidra y debe cumplir con las siguientes especificaciones.

Caracteres generales - Polvo blanco cristalino, fino, inodoro. Higroscópico. Sus soluciones son neutras frente al tornasol. Muy soluble en agua; soluble en alcohol; insoluble en éter.

Presenta polimorfismo.

Sustancia de referencia - Clorhidrato de Tetracaína SR-FA.

CONSERVACIÓN

En envases inactivos de cierre perfecto.

ENSAYOS

Identificación

A - Absorción ultravioleta <470>

Solución muestra - Pesar exactamente alrededor de 50 mg de Clorhidrato de Tetracaína y disolver en agua para obtener un volumen de 250,0 ml. Transferir 5 ml de esta solución a un matraz aforado de 100 ml, agregar 2 ml de *Solución reguladora N° 6* (ver 770. *Valoración microbiológica de antibióticos*), completar a volumen con agua y mezclar.

Las absorptividades a 310 nm, calculadas sobre la sustancia anhidra, no deben diferir en más de 2,0 %.

B - Disolver 100 mg de Clorhidrato de Tetracaína en 10 ml de agua y agregar 1 ml de solución de tiocianato de potasio 1 en 4: se debe formar un precipitado cristalino. Recristalizar el precipitado en agua y secar a 80 °C durante 2 horas: debe fundir entre 130 y 132 °C.

C - Una solución de 100 mg de Clorhidrato de Tetracaína en 5 ml de agua debe responder a los ensayos para *Cloruro* <410>.

Determinación de agua <120>

Titulación volumétrica directa. No más de 2,0 %.

Determinación del residuo de ignición <270>

No más de 0,1 %.

Pureza cromatográfica

Fase estacionaria, Fase móvil, Solución estándar - Proceder según se indica para *Pureza cromatográfica* en *Tetracaína*.

Solución muestra - Disolver una cantidad exactamente pesada de Clorhidrato de Tetracaína en agua para obtener una solución con una concentración de aproximadamente 50 mg por ml.

Procedimiento - Proceder según se indica en *Pureza cromatográfica* en *Tetracaína*.

Ensayo de endotoxinas bacterianas <330>

Cuando en el rótulo se indique que el Clorhidrato de Tetracaína es estéril, no debe contener más de 0,7 Unidades de Endotoxinas por mg de Clorhidrato de Tetracaína.

Ensayos de esterilidad <370>

Cuando en el rótulo se indique que el Clorhidrato de Tetracaína es estéril, debe cumplir con los requisitos.

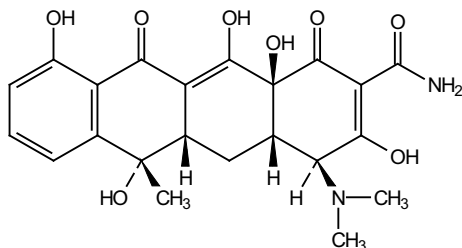
VALORACIÓN

Pesar exactamente alrededor de 500 mg de Clorhidrato de Tetracaína, transferir a un recipiente apropiado, agregar 5 ml de ácido clorhídrico y 50 ml de agua. Proceder según se indica en 730. *Titulación con nitrito*, comenzando donde dice: “enfriar hasta aproximadamente 15 °C...”. Cada ml de nitrito de sodio 0,1 M equivale a 30,08 mg de $C_{15}H_{24}N_2O_2 \cdot HCl$.

ROTULADO

Cuando el Clorhidrato de Tetracaína esté destinado a la preparación de formas farmacéuticas inyectables, en el rótulo se debe indicar que es estéril.

TETRACICLINA



$C_{22}H_{24}N_2O_8$ PM: 444,4 60-54-8

Trihidrato PM: 498,5 6416-04-2

Definición - Tetraciclina es [4S-(4 α ,4a α ,5a α ,6 β ,12a α)]4-(Dimetilamino)-1,4,4a,5,5a,6,11,12a-octahidro-3,6,10,12,12a-pentahidroxi-6-metil-1,11-dioxo-2-naftacenocarboxamida. Debe tener una potencia no menor de 975 μ g de $C_{22}H_{24}N_2O_8 \cdot HCl$ por mg, calculada sobre la sustancia anhidra y debe cumplir con las siguientes especificaciones.

Caracteres generales - Polvo cristalino amarillo, inodoro. Estable al aire. Se oscurece por exposición a la luz solar fuerte. Pierde potencia en soluciones de pH menores a 2 y se degrada rápidamente en soluciones de hidróxidos alcalinos. Fácilmente soluble en ácidos diluidos y en soluciones de hidróxidos alcalinos; moderadamente soluble en alcohol; muy poco soluble en agua; prácticamente insoluble en cloroformo y éter.

Sustancias de referencia - Clorhidrato de Tetraciclina SR-FA. Clorhidrato de 4-Epianhidrotetraciclina SR-FA.

CONSERVACIÓN

En envases inactivos de cierre perfecto.

ENSAYOS

Identificación

A - Absorción ultravioleta <470>

Solvente: hidróxido de sodio 0,25 N.

Concentración: 20 μ g por ml.

La absorbancia, calculada sobre la sustancia anhidra, medida 6 minutos después de la preparación a 380 nm, debe estar comprendida entre 104,5 y 111,95 % de la del Clorhidrato de Tetraciclina SR-FA, considerando la potencia de la *Sustancia de Referencia*.

B - Examinar los cromatogramas obtenidos en *Valoración*. El tiempo de retención del pico principal en el cromatograma obtenido a partir de la *Pre-*

paración muestra se debe corresponder con el obtenido con la *Preparación estándar*.

C - A 0,5 mg de Tetraciclina agregar 2 ml de ácido sulfúrico: se debe producir un color rojo violáceo. Agregar la solución a 1 ml de agua: el color se debe tornar amarillo.

D - Proceder según se indica en 500. *Identificación de tetraciclinas*, empleando una *Solución muestra* en metanol que contenga el equivalente a 1 mg de clorhidrato de tetraciclina por ml.

Determinación de la rotación óptica <170>

Rotación específica: Entre -260° y -280° , calculada sobre la sustancia anhidra.

Solución muestra: 5 mg por ml, en ácido clorhídrico 0,1 N.

Determinación del pH <250>

Entre 3,0 y 7,0, determinado sobre una suspensión acuosa con una concentración de 10 mg por ml.

Cristalinidad

Colocar partículas de Tetraciclina en aceite mineral, sobre un portaobjetos de vidrio. Examinar la mezcla empleando un microscopio óptico con luz polarizada: las partículas presentan birrefringencia y posiciones de extinción cuando se gira la platina del microscopio.

Determinación de agua <120>

Titulación volumétrica directa. No más de 13,0 %.

Límite de metales pesados <590>

Método II. No más de 0,005 %.

Límite de 4-epianhidrotetraciclina

Sistema cromatográfico, Diluyente y Aptitud del sistema - Proceder según se indica en *Valoración*.

Solución estándar - Disolver una cantidad exactamente pesada de Clorhidrato de 4-Epianhidrotetraciclina SR-FA en *Diluyente* para obtener una solución de aproximadamente 10 μ g por ml.

Procedimiento - Inyectar en el cromatógrafo aproximadamente 20 μ l de la *Solución estándar*. Empleando este cromatograma y el cromatograma obtenido con la *Preparación muestra* en *Valoración*, calcular el porcentaje de 4-Epianhidrotetraciclina en la porción de Tetraciclina en ensayo, a partir de la respuesta del pico de 4-Epianhidrotetraciclina obtenida con la *Preparación muestra* y la *Solución estándar*. No debe contener más de 2,0 %.

VALORACIÓN

Sistema cromatográfico - Emplear un equipo para cromatografía de líquidos con un detector

ultravioleta ajustado a 280 nm, una precolumna de 3 cm × 4,6 mm con fase estacionaria constituida por octilsilano químicamente unido a partículas totalmente porosas de sílice de 10 µm de diámetro y una columna de 25 cm × 4,6 mm con fase estacionaria constituida por octilsilano químicamente unido a partículas totalmente porosas de sílice de 5 a 10 µm de diámetro. El caudal debe ser aproximadamente 2 ml por minuto.

Fase móvil - Mezclar 680 ml de oxalato de amonio 0,1 M, 270 ml de dimetilformamida y 50 ml de fosfato dibásico de amonio 0,2 M. Ajustar a pH entre 7,6 a 7,7, si fuera necesario, con hidróxido de amonio 3 N o ácido fosfórico 3 N. Filtrar y desgasificar. Hacer los ajustes necesarios (ver *Aptitud del sistema* en 100. *Cromatografía*).

Diluyente - Mezclar 680 ml de oxalato de amonio 0,1 M y 270 ml de dimetilformamida.

Preparación estándar - Disolver una cantidad exactamente pesada de Clorhidrato de Tetraciclina SR-FA en *Diluyente* y diluir cuantitativamente con el mismo solvente para obtener una solución de aproximadamente 0,5 mg por ml.

Preparación muestra - Pesar exactamente alrededor de 45 mg de Tetraciclina, transferir a un matraz aforado de 100 ml, disolver y completar a volumen con *Diluyente* y mezclar.

Solución de resolución - Preparar una solución de aproximadamente 100 µg de Clorhidrato de Tetraciclina SR-FA y 25 µg de Clorhidrato de 4-Epianhidrotetraciclina SR-FA por ml en *Diluyente*.

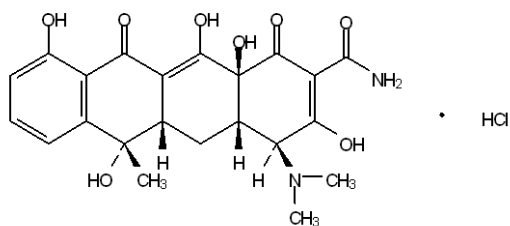
Aptitud del sistema (ver 100. *Cromatografía*) - Cromatografiar la *Solución de resolución* y registrar las respuestas de los picos según se indica en *Procedimiento*: los tiempos de retención relativos deben ser aproximadamente 0,9 para 4-epianhidrotetraciclina y 1,0 para tetraciclina; la resolución *R* entre los picos de 4-epianhidrotetraciclina y tetraciclina no debe ser menor de 1,2. Cromatografiar la *Preparación estándar* y registrar las respuestas de los picos según se indica en *Procedimiento*: la desviación estándar relativa para inyecciones repetidas no debe ser mayor de 2,0 %.

Procedimiento - Inyectar por separado en el cromatógrafo volúmenes iguales (aproximadamente 20 µl) de la *Preparación estándar* y la *Preparación muestra*, registrar los cromatogramas y medir las respuestas de los picos principales. Calcular la cantidad equivalente en µg de $C_{22}H_{24}N_2O_8 \cdot HCl$ en cada mg de Tetraciclina en ensayo.

ROTULADO

Indicar en el rótulo que Tetraciclina no se debe emplear para la preparación de formas farmacéuticas inyectables.

TETRACICLINA, CLORHIDRATO DE



$C_{22}H_{24}N_2O_8 \cdot HCl$ PM: 480,9 64-75-5

Definición - Clorhidrato de Tetraciclina es Monoclorhidrato de [4S-(4 α ,4a α ,5a α ,6 β ,12a α)]-4-(dimetilamino)-1,4,4a,5,5a,6,11,12a-octahidro-3,6,10,12,12a-pentahidroxi-6-metil-1,11-dioxo-2-naftacenocarboxamida. Debe tener una potencia no menor de 900 μ g de $C_{22}H_{24}N_2O_8 \cdot HCl$ por mg y debe cumplir con las siguientes especificaciones.

Caracteres generales - Polvo cristalino amarillo, inodoro. Moderadamente higroscópico. Estable al aire, se oscurece por exposición a la luz solar fuerte y al aire húmedo. Pierde potencia en soluciones de pH por debajo de 2 y se degrada rápidamente en soluciones de hidróxidos alcalinos. Soluble en agua y en soluciones de hidróxidos alcalinos y carbonatos; poco soluble en alcohol; prácticamente insoluble en cloroformo y éter.

Sustancias de referencia - Clorhidrato de Tetraciclina SR-FA. Clorhidrato de 4-Epianhidrotetraciclina SR-FA.

CONSERVACIÓN

En envases inactivos de cierre perfecto.

ENSAYOS

Identificación

A - Absorción infrarroja <460>. *En fase sólida.*
[NOTA: no secar la muestra.]

B - Absorción ultravioleta <470>.

Solvente: hidróxido de sodio 0,25 N.

Concentración: 20 μ g por ml.

La absorbividad medida 6 minutos después de la preparación, calculada sobre la sustancia seca, a 380 nm debe estar comprendida entre 96,0 y 104,0 % de la del Clorhidrato de Tetraciclina SR-FA considerando la potencia de la *Sustancia de Referencia*.

C - Examinar los cromatogramas obtenidos en *Valoración*. El tiempo de retención del pico principal en el cromatograma obtenido a partir de la *Preparación muestra* se debe corresponder con el obtenido con la *Preparación estándar*.

D - A 0,5 mg de Clorhidrato de Tetraciclina, agregar 2 ml de ácido sulfúrico: se debe producir un color rojo púrpura. Agregar la solución a 1 ml de agua: el color se debe tornar amarillo.

E - Preparar una *Solución muestra* en metanol de aproximadamente 1 mg por ml y proceder según se indica en 500. *Identificación de tetraciclinas*.

F - Una solución de Clorhidrato de Tetraciclina debe responder a los ensayos para *Cloruro* <410>.

Determinación de la rotación óptica <170>

Rotación específica: Entre -240° y -255° , calculada sobre la sustancia seca.

Solución muestra: 5 mg por ml, en ácido clorhídrico 0,1 N.

Determinación del pH <250>

Entre 1,8 y 2,8, determinado sobre una solución de aproximadamente 10 mg por ml.

Límite de metales pesados <590>

Método II. No más de 0,005 %.

Cristalinidad

Colocar partículas de Clorhidrato de Tetraciclina en aceite mineral, sobre un portaobjetos de vidrio. Examinar la mezcla empleando un microscopio óptico con luz polarizada: las partículas presentan birrefringencia y posiciones de extinción cuando se gira la platina del microscopio.

Pérdida por secado <680>

Secar aproximadamente 100 mg de Clorhidrato de Tetraciclina exactamente pesados en un pesafiltro provisto de tapa con perforación capilar, al vacío y a una presión que no exceda los 5 mm Hg, a 60 °C durante 3 horas: no debe perder más de 2,0 % de su peso.

Límite de 4-Epianhidrotetraciclina

Sistema cromatográfico, Fase móvil, Diluyente y Aptitud del sistema proceder según se indica en *Valoración*.

Solución estándar - Proceder según se indica en *Solución estándar* en *Límite de 4-Epianhidrotetraciclina* en *Tetraciclina*.

Procedimiento - Proceder según se indica en *Procedimiento* en *Límite de 4-Epianhidrotetraciclina* en *Tetraciclina*.

Ensayos de esterilidad <370>

Cuando en el rótulo se indique que el Clorhidrato de Tetraciclina es estéril, debe cumplir con los requisitos según se indica en *Método de filtración por membrana*, empleando *Solución D* en lugar de *Solución A*.

Ensayo de endotoxinas bacterianas <330>

Cuando en el rótulo se indique que el Clorhidrato

de Tetraciclina es estéril, no debe contener más de 0,5 Unidades de Endotoxina por mg de Clorhidrato de Tetraciclina.

VALORACIÓN

Sistema cromatográfico, Fase móvil, Diluyente, Preparación estándar, Solución de resolución y Aptitud del sistema - Proceder según se indica en *Valoración en Tetraciclina*.

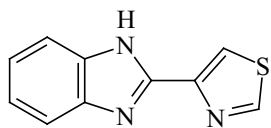
Preparación muestra - Pesar exactamente alrededor de 50 mg de Clorhidrato de Tetraciclina, transferir a un matraz aforado de 100 ml, disolver en *Diluyente*, completar a volumen con el mismo solvente y mezclar.

Procedimiento - Inyectar por separado en el cromatógrafo volúmenes iguales (aproximadamente 20 μ l) de la *Preparación estándar* y la *Preparación muestra*, registrar los cromatogramas y medir las respuestas de los picos principales. Calcular la cantidad en μ g de $C_{22}H_{24}N_2O_8 \cdot HCl$ en cada mg de Clorhidrato de Tetraciclina en ensayo.

ROTULADO

Cuando el Clorhidrato de Tetraciclina esté destinado a la preparación de formas farmacéuticas inyectables, en el rótulo se debe indicar que es estéril.

TIABENDAZOL



C₁₀H₇N₃S

PM: 201,2

148-79-8

Definición - Tiabendazol es 2-(4-Tiazolil)-1H-benzimidazol. Debe contener no menos de 98,0 por ciento y no más de 101,0 por ciento de C₁₀H₇N₃S, calculado sobre la sustancia anhidra y debe cumplir con las siguientes especificaciones.

Caracteres generales - Polvo cristalino blanco o casi blanco. Funde aproximadamente a 300 °C. Se disuelve en ácidos minerales diluidos. Poco soluble en alcohol y cloruro de metileno; prácticamente insoluble en agua.

Sustancia de referencia - Tiabendazol SR-FA.

CONSERVACIÓN

En envases inactivos bien cerrados.

ENSAYOS

Identificación

A - Absorción infrarroja <460>. *En Fase sólida.*

B - Disolver 25 mg de Tiabendazol en ácido clorhídrico 0,1 N y diluir a 100 ml. Diluir 2,0 ml de esta solución a 100 ml con ácido clorhídrico 0,1 N y examinar entre 230 y 350 nm (ver 470. *Espectrofotometría ultravioleta y visible*): la solución debe presentar dos máximos a 243 y 302 nm; y la relación de las absorbancias medidas a 302 y 243 nm, A_{302}/A_{243} , se debe encontrar entre 1,8 y 2,1.

C - Examinar los cromatogramas obtenidos en *Sustancias relacionadas*, bajo luz ultravioleta a 254 nm. La mancha principal obtenida a partir de la *Solución muestra B* se debe corresponder en valor de R_f , tamaño e intensidad con la mancha principal obtenida con la *Solución estándar A*.

Determinación de agua <120>

Titulación volumétrica directa. No más de 0,5 %.

Determinación del residuo de ignición <270>

No más de 0,1 %.

Sustancias relacionadas

Fase estacionaria - Emplear una placa para cromatografía en capa delgada (ver 100. *Cromatografía*) recubierta con gel de sílice para cromatografía con indicador de fluorescencia, de 0,25 mm de espesor.

Fase móvil - Tolueno, ácido acético glacial, acetona y agua (62,5:25:10:2,5).

Solución muestra A - Disolver 100 mg de Tiabendazol en metanol y diluir a 10 ml con el mismo solvente.

Solución muestra B - Diluir 2,0 ml de *Solución muestra A* a 20 ml con metanol.

Solución estándar A - Disolver 20 mg de Tiabendazol SR-FA en metanol y diluir a 20 ml con el mismo solvente.

Solución estándar B - Diluir 1,0 ml de *Solución muestra B* a 10 ml con metanol.

Solución estándar C - Diluir 1,0 ml de *Solución muestra B* a 25 ml con metanol.

Procedimiento - Aplicar por separado sobre la placa 20 µl de las *Soluciones estándar A, B y C* y 20 µl de las *Soluciones muestra A y B*. Dejar secar las aplicaciones y desarrollar los cromatogramas hasta que el frente del solvente haya recorrido aproximadamente tres cuartas partes de la longitud de la placa. Retirar la placa de la cámara, marcar el frente del solvente y dejar secar al aire. Examinar la placa bajo luz ultravioleta a 254 nm: a excepción de la mancha principal en el cromatograma obtenido a partir de la *Solución muestra A*, ninguna mancha debe ser más intensa que la obtenida con la *Solución estándar B* (1,0 %) y solo una mancha puede ser más intensa que la obtenida con la *Solución estándar C* (0,4 %).

Límite de selenio <610>

No más de 0,003 %; determinado sobre 100 mg.

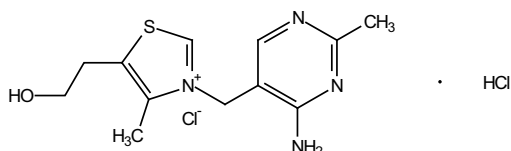
Límite de metales pesados <590>

Método VII. Preparar la *Solución muestra* a partir de 1,0 g de Tiabendazol y la *Solución estándar* empleando 2 ml de *Solución estándar de plomo* (10 ppm). No más de 0,002 %.

VALORACIÓN

Pesar exactamente alrededor de 150 mg de Tiabendazol y disolver en 30 ml de ácido acético glacial. Titular con ácido perclórico 0,1 N (SV), determinando el punto final potenciométricamente (ver 780. *Volumetría*). Cada ml de ácido perclórico 0,1 N equivale a 20,12 mg de C₁₀H₇N₃S.

TIAMINA, CLORHIDRATO DE



$C_{12}H_{17}ClN_4OS \cdot HCl$ PM: 337,3 67-03-8

Definición - Clorhidrato de Tiamina es Monoclorhidrato del cloruro de 3-[(4-amino-2-metil-5-pirimidinil)metil]-5-(2-hidroxiethyl)-4-metiltiazolio. Debe contener no menos de 98,0 por ciento y no más de 102,0 por ciento de $C_{12}H_{17}ClN_4OS \cdot HCl$, calculado sobre la sustancia anhidra y debe cumplir con las siguientes especificaciones.

Caracteres generales - Cristales blancos o polvo cristalino. Cuando se expone al aire, el producto anhidro absorbe rápidamente alrededor de 4 % de agua. Funde aproximadamente a 248 °C, con descomposición parcial. Fácilmente soluble en agua; soluble en glicerina; poco soluble en alcohol; insoluble en éter.

Sustancia de referencia - Clorhidrato de Tiamina SR-FA.

CONSERVACIÓN

En envases inactínicos de cierre perfecto.

ENSAYOS

Identificación

A - Absorción infrarroja <460>. *En fase sólida*. [NOTA: secar la muestra a 105 °C durante 2 horas.]

B - Una solución de Clorhidrato de Tiamina 1 en 50 debe responder a los ensayos para *Cloruro* <410>.

Determinación del pH <250>

Entre 2,7 y 3,4, determinado sobre una solución de Clorhidrato de Tiamina 1 en 100.

Determinación de agua <120>

Titulación volumétrica directa. No más de 5,0 %.

Determinación del residuo de ignición <270>

No más de 0,2 %.

Absorbancia de la solución

Disolver 1,0 g de Clorhidrato de Tiamina en 10 ml de agua y filtrar a través de un embudo de vidrio sinterizado de porosidad fina. La absorban-

cia de esta solución, determinada en celdas de 1 cm, a 400 nm, con un espectrofotómetro, empleando agua como blanco. No debe ser mayor a 0,025.

Límite de nitrato

A 2 ml de una solución de Clorhidrato de Tiamina 1 en 50, agregar 2 ml de ácido sulfúrico, enfriar y depositar sin mezclar 2 ml de sulfato ferroso (SR): no se debe producir un anillo marrón en la superficie de contacto entre las dos fases.

Impurezas orgánicas volátiles <520>

Método II.

Pureza cromatográfica

Solución A, Solución B y Fase móvil - Proceder según se indica en *Valoración*.

Sistema cromatográfico - Emplear un equipo para cromatografía de líquidos con un detector ultravioleta ajustado a 254 nm y una columna de 15 cm × 4,0 mm con fase estacionaria constituida por octadecilsilano químicamente unido a partículas porosas de sílice de 3 a 10 μm de diámetro. El caudal debe ser aproximadamente 0,75 ml por minuto.

Solución muestra - Disolver cuantitativamente una cantidad exactamente pesada de Clorhidrato de Tiamina en *Fase móvil* para obtener una solución de aproximadamente 1,0 mg por ml.

Procedimiento - Inyectar en el cromatógrafo aproximadamente 10 μl de la *Solución muestra* y continuar la cromatografía durante no menos de tres veces el tiempo de retención del pico principal. Registrar el cromatograma y medir las respuestas de todos los picos: la suma de las respuestas de todos los picos secundarios no debe ser mayor de 1,0 % de la respuesta total de todos los picos.

VALORACIÓN

Sistema cromatográfico - Emplear un equipo para cromatografía de líquidos con un detector ultravioleta ajustado a 254 nm y una columna de 30 cm × 4 mm con fase estacionaria constituida por octadecilsilano químicamente unido a partículas porosas de sílice de 3 a 10 μm de diámetro. El caudal debe ser aproximadamente 1 ml por minuto. [NOTA: el caudal puede ajustarse según sea necesario para obtener un tiempo de retención de aproximadamente 12 minutos para el Clorhidrato de Tiamina].

Solución A - Preparar una solución de 1-octanosulfonato de sodio 0,005 M en ácido acético glacial diluido (1 en 100).

Solución B - Metanol y acetonitrilo (3:2).

Fase móvil - *Solución A* y *Solución B* (60:40). Filtrar y desgasificar. Hacer los ajustes necesarios (ver *Aptitud del sistema* en 100. *Cromatografía*).

Solución del estándar interno - Transferir 2,0 ml de benzoato de metilo a un matraz aforado de 100 ml, completar a volumen con metanol y mezclar.

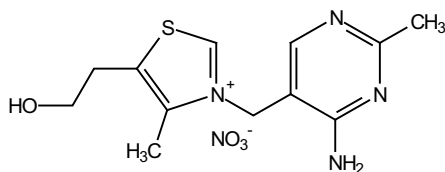
Preparación estándar - Disolver una cantidad exactamente pesada de Clorhidrato de Tiamina SR-FA en *Fase móvil* para obtener una solución de aproximadamente 1 mg por ml. Transferir 20,0 ml de esta solución a un matraz aforado de 50 ml, agregar 5,0 ml de *Solución del estándar interno*, completar a volumen con *Fase móvil* y mezclar para obtener una solución de aproximadamente 400 µg por ml.

Preparación muestra - Pesar exactamente alrededor de 200 mg de Clorhidrato de Tiamina, transferir a un matraz aforado de 100 ml, disolver, completar a volumen con *Fase móvil* y mezclar. Transferir 10,0 ml de esta solución a un matraz aforado de 50 ml, agregar 5,0 ml de *Solución del estándar interno*, completar a volumen con *Fase móvil* y mezclar.

Aptitud del sistema (ver 100. *Cromatografía*) - Cromatografiar la *Preparación estándar* y registrar las respuestas de los picos según se indica en *Procedimiento*: la resolución *R* entre los picos de tiamina y benzoato de metilo no debe ser menor de 4,0; el factor de asimetría para el pico de tiamina no debe ser mayor de 2,0; la eficiencia de la columna determinada a partir del pico de tiamina no debe ser menor de 1.500 platos teóricos; la desviación estándar relativa para inyecciones repetidas no debe ser mayor de 2,0 %.

Procedimiento - Inyectar por separado en el cromatógrafo volúmenes iguales (aproximadamente 10 µl) de la *Preparación estándar* y la *Preparación muestra*, registrar los cromatogramas y medir las respuestas de los picos principales. Calcular la cantidad de C₁₂H₁₇ClN₄OS · HCl en la porción de Clorhidrato de Tiamina en ensayo.

TIAMINA, MONONITRATO DE



C₁₂H₁₇N₅O₄S

PM: 327,4

532-43-4

Definición - Mononitrato de Tiamina es Mononitrato de 3-[4-amino-2-metil-5-pirimidinil]metil]-5-(2-hidroxietil)-4-metiltiazolio. Debe contener no menos de 98,0 por ciento y no más de 102,0 por ciento de C₁₂H₁₇N₅O₄S, calculado sobre la sustancia seca y debe cumplir con las siguientes especificaciones.

Caracteres generales - Cristales blancos o polvo cristalino. Generalmente con un débil olor característico. Moderadamente soluble en agua; poco soluble en alcohol; muy poco soluble en cloroformo.

Sustancia de referencia - Clorhidrato de Tiamina SR-FA.

CONSERVACIÓN

En envases inactivos de cierre perfecto.

ENSAYOS

Identificación

A - A 2 ml de una solución de Mononitrato de Tiamina 1 en 50 agregar 2 ml de ácido sulfúrico, enfriar y dejar deslizar por las paredes 2 ml de sulfato ferroso (SR): se debe producir un anillo pardo en la interfase de los dos líquidos.

B - Disolver aproximadamente 5 mg de Mononitrato de Tiamina en una mezcla de 1 ml de acetato de plomo (SR) y 1 ml de hidróxido de sodio 2,5 N: se debe producir color amarillo. Calentar la mezcla durante varios minutos en un baño de vapor: el color cambia a pardo y al reposar aparece un precipitado de sulfuro de plomo.

C - Una solución de Mononitrato de Tiamina debe producir un precipitado blanco con cloruro mercuríco (SR) y un precipitado pardo rojizo con yodo (SR). También debe producir un precipitado con iodomercuriato de potasio (SR) y con trinitrofenol (SR).

D - Disolver aproximadamente 5 mg de Mononitrato de Tiamina en 5 ml de hidróxido de sodio 0,5 N, luego agregar 0,5 ml de ferricianuro de potasio (SR) y 5 ml de alcohol isobutílico, agitar la

mezcla vigorosamente durante 2 minutos y dejar separar las fases: cuando la solución es iluminada desde arriba por un haz vertical de luz ultravioleta y se lo observa en ángulo recto a este haz, el menisco superior presenta una fluorescencia azul intensa, que desaparece cuando la mezcla se acidifica moderadamente, pero reaparece nuevamente cuando se alcaliniza.

Determinación del pH <250>

Entre 6,0 y 7,5; determinado sobre una solución de Mononitrato de Tiamina 1 en 50.

Pérdida por secado <680>

Pesar exactamente alrededor de 500 mg de Mononitrato de Tiamina, secar a 105 °C durante 2 horas: no debe perder más de 1,0 % de su peso.

Determinación del residuo de ignición <270>

No más de 0,2 %.

Límite de cloruro y sulfato <560>

Cloruro - Una porción de 500 mg de Mononitrato de Tiamina no debe presentar más cloruro que el que corresponde a 0,40 ml de ácido clorhídrico 0,020 N (0,06 %).

Pureza cromatográfica

Sistema cromatográfico, Solución A, Solución B y Fase móvil - Proceder según se indica en *Pureza cromatográfica en Clorhidrato de Tiamina*.

Solución muestra - Disolver cuantitativamente una cantidad exactamente pesada de Mononitrato de Tiamina en *Fase móvil* para obtener una solución de aproximadamente 1,0 mg por ml.

Procedimiento - Inyectar en el cromatógrafo aproximadamente 10 µl de la *Solución muestra* y continuar la cromatografía durante no menos de tres veces el tiempo de retención del pico principal. Registrar los cromatogramas y medir las respuestas de todos los picos: la suma de las respuestas de todos los picos secundarios no debe ser mayor de 1,0 % de la respuesta total de todos los picos.

Impurezas orgánicas volátiles <520>

Método II.

VALORACIÓN

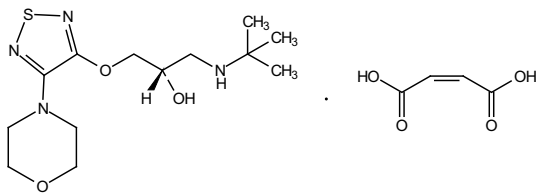
Sistema cromatográfico, Solución A, Solución B, Fase móvil, Solución del estándar interno, Preparación estándar y Aptitud del sistema - Proceder según se indica en *Valoración en Clorhidrato de Tiamina*.

Preparación muestra - Pesar exactamente alrededor de 200 mg de Mononitrato de Tiamina, transferir a un matraz aforado de 100 ml, disolver en *Fase móvil*, completar a volumen con *Fase móvil* y mezclar. Transferir 10,0 ml de esta solución a un matraz aforado de 50 ml, agregar 5,0 ml de *Solu-*

ción del estándar interno, completar a volumen con Fase móvil y mezclar.

Procedimiento - Inyectar por separado en el cromatógrafo volúmenes iguales (aproximadamente 10 µl) de la *Preparación estándar* y la *Preparación muestra*, registrar los cromatogramas y medir las respuestas de los picos principales. Calcular la cantidad de $C_{12}H_{17}N_5O_4S$ en la porción de Mononitrato de Tiamina en ensayo.

TIMOLOL, MALEATO DE



$C_{13}H_{24}N_4O_3S \cdot C_4H_4O_4$ PM: 432,5 26921-17-5

Definición - Maleato de Timolol es (Z)-2-Butenodioato de (S)-1-[(1,1-Dimetiletil)amino]-3-[[4-(4-morfolinil)-1,2,5-tiadiazol-3-il]oxi]-2-propanol, (1:1). Debe contener no menos de 98,0 por ciento y no más de 101,0 por ciento de $C_{13}H_{24}N_4O_3S \cdot C_4H_4O_4$, calculado sobre la sustancia seca y debe cumplir con las siguientes especificaciones.

Caracteres generales - Polvo blanco o casi blanco. Inodoro o prácticamente inodoro. Soluble en agua, alcohol y metanol; moderadamente soluble en cloroformo y propilenglicol; insoluble en éter y ciclohexano.

Sustancia de referencia - Maleato de Timolol SR-FA.

CONSERVACIÓN

En envases bien cerrados.

ENSAYOS

Identificación

A - Absorción infrarroja <460>. *En suspensión*.

B - Absorción ultravioleta <470>

Solvente: ácido clorhídrico 0,12 N.

Concentración: 25 µg por ml.

Las absorptividades a 294 nm, calculadas sobre la sustancia seca, no deben diferir en más de 3,0 %.

Determinación de la rotación óptica <170>

Rotación específica: Entre - 5,7° y - 6,2°.

Solución muestra: 100 mg por ml, en ácido clorhídrico 1,0 N.

Determinación del pH <250>

Entre 3,8 y 4,3, determinado sobre una solución de aproximadamente 20 mg por ml.

Determinación del residuo de ignición <270>

No más de 0,1 %.

Pérdida por secado <680>

Secar al vacío a 100 °C hasta peso constante: no debe perder más de 0,5 % de su peso.

Pureza cromatográfica

Fase estacionaria - Emplear una placa para cromatografía en capa delgada (ver 100. *Cromatografía*) recubierta con gel de sílice para cromatografía con indicador de fluorescencia, de 0,25 mm de espesor.

Fase móvil - Cloroformo, metanol e hidróxido de amonio (80:20:1).

Soluciones estándar - Disolver una cantidad exactamente pesada de Maleato de Timolol SR-FA en metanol y diluir cuantitativamente y en etapas con el mismo solvente para obtener *Soluciones estándar* con las siguientes concentraciones:

Solución estándar	Concentración (µg por ml)	% con respecto a la muestra
A	200	0,4
B	100	0,2
C	50	0,1

Solución muestra - Pesar exactamente alrededor de 500 mg de Maleato de Timolol, transferir a un matraz aforado de 10 ml, disolver en metanol y completar a volumen con el mismo solvente.

Procedimiento - Aplicar por separado sobre la placa 10 µl de la *Solución muestra* y 10 µl de cada *Solución estándar*. Dejar secar las aplicaciones y desarrollar los cromatogramas hasta que el frente del solvente haya recorrido aproximadamente tres cuartas partes de la longitud de la placa. Retirar la placa de la cámara, marcar el frente del solvente y dejar secar. Exponer la placa a vapores de yodo durante 2 horas y examinarla bajo luz ultravioleta a 254 nm: a excepción de la mancha en el origen debida al anión maleato, ninguna mancha secundaria en el cromatograma obtenido a partir de la *Solución muestra* debe ser más intensa que la mancha principal obtenida a partir de la *Solución estándar A* (0,4 %) y la suma de las intensidades de todas las manchas secundarias, a excepción de las de intensidades menores a la de la mancha principal obtenida a partir de la *Solución estándar C*, no debe ser mayor de 1,0 %.

Impurezas orgánicas volátiles <520>

Método I.

Límite de metales pesados <590>

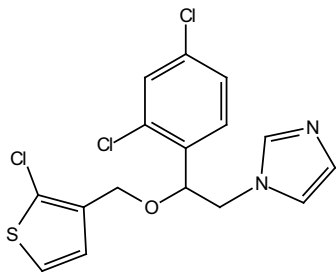
Método II. No más de 0,002 %.

VALORACIÓN

Pesar exactamente alrededor de 800 mg de Maleato de Timolol, disolver en 90 ml de ácido acético glacial y titular con ácido perclórico 0,1 N (SV). Determinar el punto final potenciométricamente

empleando un electrodo de platino y un electrodo de calomel con manga que contenga perclorato de litio 0,1 N en anhídrido acético. Realizar una determinación con un blanco y hacer las correcciones necesarias (ver 780. *Volumetría*). Cada ml de ácido perclórico 0,1 N equivale a 43,25 mg de $C_{13}H_{24}N_4O_3S \cdot C_4H_4O_4$.

TIOCONAZOL



$C_{16}H_{13}Cl_3N_2OS$ PM: 387,7 65899-73-2

Definición - Tioconazol es 1-[2-[(2-cloro-3-tienil)metoxi]-2-(2,4-diclorofenil)etil]-1H-imidazol. Debe contener no menos de 99,0 por ciento y no más de 101,0 por ciento de $C_{16}H_{13}Cl_3N_2OS$, calculado sobre la sustancia anhidra y debe cumplir con las siguientes especificaciones.

Caracteres generales - Sólido cristalino blanco o casi blanco. Moderadamente soluble en acetato de etilo, cloroformo, etanol y metanol; prácticamente insoluble en agua.

Sustancias de referencia - Tioconazol SR-FA. Impureza A de Tioconazol SR-FA: 1-[(2R,S)-2-(2,4-diclorofenil)-2-(tien-3-il-metoxi)etil]-1H-imidazol. Impureza B de Tioconazol SR-FA: 1-[(2R,S)-2-(2,4-diclorofenil)-2-[2,5-diclorotien-3-il)metoxi]etil]-1H-imidazol. Impureza C de Tioconazol SR-FA: 1-[(2R,S)-2-[(5-bromo-2-clorotien-3-il)metoxi]-2-(2,4-diclorofenil)etil]-1H-imidazol. Impureza D de Tioconazol SR-FA: (1R,S)-1-(2,4-diclorofenil)-2-[1H-imidazol-1-il)etanol.

CONSERVACIÓN

En envases de cierre perfecto.

Identificación

A - Absorción infrarroja <460>. *En fase sólida.*

B - Examinar los cromatogramas obtenidos en *Sustancias Relacionadas*. El tiempo de retención del pico de tioconazol en el cromatograma obtenido en la solución muestra, se debe corresponder con el obtenido con la *Solución de resolución*.

Determinación de agua <120>

Titulación volumétrica directa. No más de 0,5 %.

Determinación del residuo de ignición <270>

No más de 0,2 %.

Límite de cloruro y sulfato <560>

Cloruro - Una porción de 0,7 g de Tioconazol, disuelta en metanol no debe presentar más cloruro que el que corresponde a 0,50 ml de ácido clorhídrico 0,020 N (0,05 %).

Límite de metales pesados <590>

Método II. No más de 0,005 %.

Sustancias relacionadas

Sistema cromatográfico - Emplear un equipo para cromatografía de líquidos con un detector ultravioleta ajustado a 218 nm con una columna de 25 cm × 4,6 mm con fase estacionaria constituida por octadecilsilano químicamente unido a partículas porosas de sílice de 5 µm de diámetro. El caudal debe ser aproximadamente 1,0 ml por minuto.

Solución reguladora de pH 7,4 - Transferir 1,7 g de sulfato ácido de tetrabutilamonio a un recipiente apropiado, agregar 800 ml de agua y agitar. Ajustar a pH 7,40 ± 0,05 con amoníaco al 5 %, diluir a 1 litro y mezclar.

Fase móvil - Solución reguladora de pH 7,4 y metanol (25:75). Desgasificar y filtrar. Hacer los ajustes necesarios (ver *Aptitud del sistema* en 100. *Cromatografía*).

Solución madre de resolución - Pesar exactamente alrededor de 25 mg de Impureza A de Tioconazol SR-FA, 25 mg de Impureza B de Tioconazol SR-FA, 25 mg de Impureza C de Tioconazol SR-FA y 25 mg de Impureza D de Tioconazol SR-FA, transferir a un matraz aforado de 25 ml, agregar 20 ml de *Fase móvil* y sonicar durante 5 minutos. Completar a volumen y mezclar. Transferir 5 ml de esta solución a un matraz aforado de 50 ml, completar a volumen con *Fase móvil* y mezclar.

Solución de resolución - Pesar exactamente alrededor de 50 mg de Tioconazol SR-FA, transferir a un matraz aforado de 50 ml, agregar 40 ml de *Fase móvil* y agitar durante 5 minutos. Agregar 3 ml de *Solución madre de resolución*, completar a volumen con *Fase móvil* y mezclar.

Solución muestra - Pesar exactamente alrededor de 100 mg de Tioconazol, transferir a un matraz aforado de 50 ml, agregar 40,0 ml de *Fase móvil* y agitar hasta disolución completa. Completar a volumen con *Fase móvil* y mezclar.

Solución estándar - Transferir 1,0 ml de *Solución muestra* a un matraz aforado de 100 ml, completar a volumen con *Fase móvil* y mezclar. Transferir 2,0 ml de esta solución a un matraz aforado de 10 ml, completar a volumen con el mismo solvente y mezclar.

Aptitud del sistema (ver 100. *Cromatografía*) - Cromatografiar la *Solución de resolución* y registrar las respuestas de los picos según se indica en *Pro-*

cedimiento: los tiempos de retención relativos deben ser aproximadamente 0,20 para la impureza D de tioconazol, 0,61 para la impureza A de tioconazol, 1,00 para el tioconazol, 1,78 para la impureza B de tioconazol y 1,88 para la impureza C de tioconazol; la resolución entre las impurezas B y C debe ser mayor de 1,0. Cromatografiar la *Solución estándar* y registrar las respuestas de los picos según se indica en *Procedimiento*: la desviación estándar relativa para inyecciones repetidas no debe ser mayor de 5,0 %.

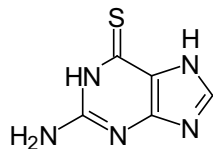
Procedimiento - Inyectar por separado en el cromatógrafo volúmenes iguales (aproximadamente 20 µl) de la *Solución estándar* y la *Solución muestra*, registrar los cromatogramas y medir las respuestas de los picos.

Calcular los porcentajes de Impureza A, Impureza B, Impureza C e Impureza D de Tioconazol en la porción de Tioconazol en ensayo con respecto a la respuesta del pico principal en la *Solución estándar* [NOTA: multiplicar las respuestas de los picos de impureza B e impureza C por un factor de corrección de 1,7]: no debe contener más de 0,3 % de Impureza A, Impureza B e Impureza C de Tioconazol; no debe contener más de 0,1 % de Impureza D de Tioconazol; no debe contener más de 0,1 % de cualquier otra impureza individual y la suma de impurezas totales no debe ser mayor de 1,0 %.

VALORACIÓN

Pesar exactamente alrededor de 700 mg de Tioconazol y transferir a un recipiente apropiado. Agregar 40 ml de ácido acético glacial, agitar hasta disolver y titular con ácido perclórico 0,1 N determinando el punto final potenciométricamente. Realizar una determinación con un blanco y hacer las correcciones necesarias (ver 780. *Volumetría*). Cada ml de ácido perclórico 0,1 N equivale a 38,77 mg de $C_{16}H_{13}Cl_3N_2OS$.

TIOGUANINA



$C_5H_5N_5S$ PM: 167,2 154-42-7
Hemihidrato PM: 176,2 5580-03-0

Definición - Tioguanina es 2-amino-1,7-dihidro-6H-purina-6-tiona. Puede ser anhídrido o contener media molécula de agua de hidratación. Debe contener no menos de 96,0 por ciento y no más de 100,5 por ciento de $C_5H_5N_5S$, calculado sobre la sustancia seca y debe cumplir con las siguientes especificaciones.

Caracteres generales - Polvo cristalino ligeramente amarillo. Fácilmente soluble en soluciones diluidas de hidróxidos alcalinos; insoluble en agua, alcohol y cloroformo.

Sustancia de referencia - Tioguanina SR-FA.

CONSERVACIÓN

En envases de cierre perfecto.

ENSAYOS

Identificación

A - Absorción infrarroja <460>. *En fase sólida.*

B - El espectro de absorción ultravioleta de una solución de Tioguanina 1 en 200.000, preparada según se indica en *Valoración*, debe presentar máximos y mínimos a las mismas longitudes de onda que una solución similar de Tioguanina SR-FA.

Pérdida por secado <680>

Secar al vacío a 105 °C durante 5 horas: no debe perder más de 6,0 % de su peso.

Límite de selenio <610>

No debe contener más de 0,003 %; determinado sobre 200 mg.

Sustancias que contienen fósforo

Solución de molibdato de amonio - Disolver 8,3 g de molibdato de amonio en 40 ml de agua, agregar 33 ml de ácido sulfúrico diluido (2 en 7), diluir a 100 ml con agua y mezclar. [NOTA: esta solución es estable durante aproximadamente dos semanas.]

Solución muestra - Pesar exactamente alrededor de 50,0 mg de Tioguanina, transferir a un tubo de ensayo, agregar 1 ml de ácido sulfúrico diluido (2 en 7) y calentar en un baño de agua a ebullición durante 5 minutos. Agregar

cuidadosamente gota a gota ácido nítrico, continuar calentando hasta 1 minuto después de que la solución se torne incolora. Dejar enfriar, diluir con agua aproximadamente a 10 ml y transferir la solución a un matraz aforado de 25 ml con la ayuda de unos pocos ml de agua. Agregar 0,75 ml de *Solución de molibdato de amonio* y 1,0 ml de ácido aminonaftosulfónico (SR), completar a volumen con agua y mezclar.

Solución estándar de fosfato - Preparar una solución de fosfato monobásico de potasio en agua de aproximadamente 10 µg de fosfato (PO_4) por ml.

Procedimiento - Determinar las absorbancias de la *Solución muestra* y la *Solución estándar* en celdas de 1 cm, a la longitud de onda de máxima absorción, aproximadamente 620 nm, con un espectrofotómetro, realizando un blanco de reactivo para llevar a cero la lectura del instrumento: la absorbancia de la *Solución muestra* no debe ser mayor que la de la *Solución estándar* (0,03 % como fosfato).

Azufre libre

Disolver 50 mg de Tioguanina en 5 ml de hidróxido de sodio 1 N: la solución debe ser clara.

Impurezas orgánicas volátiles <520>

Método III.

Solvente: dimetilsulfóxido.

Determinación de nitrógeno <200>

Método II. Emplear aproximadamente 100 mg de Tioguanina exactamente pesados. Cada ml de ácido sulfúrico 0,1 N equivale a 1,401 mg de nitrógeno (N). No debe contener menos de 40,2 % ni más de 43,1 %, calculado sobre la base seca.

Límite de guanina

Sistema cromatográfico y Fase móvil - Proceder según se indica en *Valoración*.

Solución estándar - Disolver una cantidad exactamente pesada de guanina en hidróxido de sodio 0,01 N y diluir cuantitativamente y en etapas, si fuera necesario, para obtener una solución de aproximadamente 0,04 mg por ml. Transferir 1 ml de esta solución a un matraz aforado de 100 ml y completar a volumen con *Fase móvil* para obtener una solución de aproximadamente 0,4 µg por ml.

Solución muestra - Pesar exactamente alrededor de 40 mg de Tioguanina, transferir a un matraz aforado de 100 ml, completar a volumen con hidróxido de sodio 0,01 N y mezclar. Transferir 10,0 ml de esta solución a un matraz aforado de 100 ml, completar a volumen con *Fase móvil* y mezclar.

Aptitud del sistema (ver 100. *Cromatografía*) - Cromatografiar la *Solución estándar* y registrar las respuestas de los picos según se indica en

Procedimiento: los tiempos de retención relativos deben ser aproximadamente 0,6 para guanina y 1,0 para tioguanina; la resolución *R* entre los picos de guanina y tioguanina no debe ser menor de 3,0; el factor de asimetría no debe ser mayor de 2,0; y la desviación estándar relativa para inyecciones repetidas para el pico de guanina no debe ser mayor de 5,0 %.

Procedimiento - Inyectar por separado en el cromatógrafo volúmenes iguales (aproximadamente 10 µl) de la *Solución estándar* y la *Solución muestra*. Registrar los cromatogramas y medir las respuestas de los picos principales. Calcular el porcentaje de guanina en la porción de Tioguanina en ensayo. No debe contener mas de 2,5 %.

VALORACIÓN

Sistema cromatográfico - Emplear un equipo para cromatografía de líquidos con un detector ultravioleta ajustado a 248 nm y una columna de 5 cm × 4,6 mm con fase estacionaria constituida por octadecilsilano químicamente unido a partículas porosas de sílice de 3 a 10 µm de diámetro. El caudal debe ser aproximadamente 2,0 ml por minuto.

Fase móvil - Fosfato monobásico de sodio 0,05 M. Ajustar a pH 3,0 con ácido fosfórico. Filtrar y desgasificar. Hacer los ajustes necesarios (ver *Aptitud del sistema* en 100. *Cromatografía*).

Solución de ácido fosfórico - Transferir cuidadosamente 1 ml de ácido fosfórico a un recipiente conteniendo 99 ml de agua y mezclar.

Preparación estándar - Disolver una cantidad exactamente pesada de Tioguanina SR-FA con hidróxido de sodio 0,01 N cuantitativamente y en etapas, si fuera necesario, para obtener una solución de aproximadamente 0,4 mg por ml. Transferir 10,0 ml de esta solución a un matraz aforado de 100 ml y completar a volumen con *Solución de ácido fosfórico* para obtener una solución de aproximadamente 0,04 mg de Tioguanina por ml.

Preparación muestra - Pesar exactamente alrededor de 40 mg de Tioguanina y transferir a un matraz aforado de 100 ml. Disolver en hidróxido de sodio 0,01 N, completar a volumen con hidróxido de sodio 0,01 N y mezclar. Transferir 10,0 ml de esta solución a un matraz aforado de 100 ml, completar a volumen con *Solución de ácido fosfórico* y mezclar.

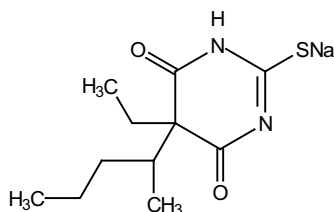
Aptitud del sistema (ver 100. *Cromatografía*) - Cromatografiar la *Preparación estándar* y registrar las respuestas de los picos según se indica en *Procedimiento:* los tiempos de retención relativos deben ser aproximadamente 0,6 para guanina y 1,0 para tioguanina; la desviación estándar relativa para inyecciones repetidas no debe ser mayor de 2,0 %.

Procedimiento - Inyectar por separado en el cromatógrafo volúmenes iguales (aproximadamente 10 µl) de la *Preparación estándar* y la *Preparación muestra*. Registrar los cromatogramas y medir las respuestas de los picos principales. Calcular la cantidad de C₅H₅N₅S en la porción de Tioguanina en ensayo.

ROTULADO

Indicar en el rótulo si Tioguanina es anhidra o hemihidrato.

TIOPENTAL SODICO



$C_{11}H_{17}N_2NaO_2S$ PM: 264,3 71-73-8

Definición - Tiopental Sódico es la Sal monosódica de 5-etildihidro-5-(1-metil-butil)-2-tioxo-4,6(1*H*,5*H*)-piridinodiona. Debe contener no menos de 97,0 por ciento y no más de 102,0 por ciento de $C_{11}H_{17}N_2NaO_2S$, calculado sobre la sustancia seca y debe cumplir con las siguientes especificaciones.

Caracteres generales - Polvo cristalino blanco o casi blanco o polvo higroscópico blanco amarillento a amarillo-verdoso. Sus soluciones son alcalinas al tornasol, se descomponen en reposo y precipitan a ebullición. Soluble en agua y alcohol; insoluble en éter absoluto y éter de petróleo.

Sustancia de referencia - Tiopental SR-FA.

CONSERVACIÓN

En envases de cierre perfecto.

ENSAYOS

Identificación

A - Absorción infrarroja <460>. *En fase sólida.* Transferir 500 mg de Tiopental Sódico a una ampolla de decantación, disolver en 10 ml de agua, agregar 10 ml de ácido clorhídrico 3 N y extraer el tiopental liberado con dos porciones de 25 ml de cloroformo. Evaporar los extractos clorofórmicos combinados hasta sequedad. Agregar 10 ml de éter, evaporar nuevamente y secar a 105 °C durante 2 horas: el espectro de absorción infrarroja de una dispersión en bromuro de potasio del residuo así obtenido debe presentar máximos sólo a las mismas longitudes de onda que una preparación similar de Tiopental SR-FA.

B - Someter a ignición aproximadamente 500 mg de Tiopental Sódico: el residuo debe responder a los ensayos para *Sodio* <410>.

C - Disolver 200 mg de Tiopental Sódico en 5 ml de hidróxido de sodio 1 N y agregar 2 ml de acetato de plomo (SR): se debe formar un precipitado blanco, que se oscurece gradualmente cuando la mezcla se calienta a ebullición. Acidificar la mezcla con ácido clorhídrico: los vapores de sulfuro de

hidrógeno liberados deben oscurecer el papel de acetato de plomo humedecido.

Pérdida por secado <680>

Secar a 80 °C durante 4 horas: no debe perder más de 2,0 % de su peso.

Límite de metales pesados <590>

Método II. No más de 0,002 %.

Impurezas comunes <510>

Solución muestra: 10 mg de Tiopental Sódico por ml de metanol.

Solución estándar: 9,2 mg de Tiopental SR-FA por ml, en metanol.

Volumen de aplicación: 40 µl.

Fase móvil: tolueno y metanol (85:15).

Revelador: 1.

VALORACIÓN

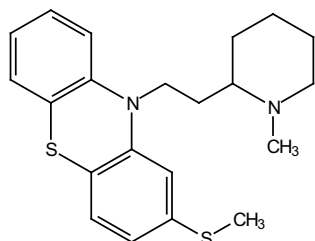
Diluyente - Solución de hidróxido de sodio 1 en 250.

Preparación estándar - Disolver una cantidad exactamente pesada de Tiopental SR-FA en *Diluyente* para obtener una solución de aproximadamente 5 µg por ml.

Preparación muestra - Pesar exactamente alrededor de 100 mg de Tiopental Sódico, transferir a un matraz aforado de 200 ml, completar a volumen con *Diluyente* y mezclar. Transferir 5 ml de esta solución a un matraz aforado de 500 ml, completar a volumen con *Diluyente* y mezclar.

Procedimiento - Determinar concomitantemente las absorbancias de la *Preparación estándar* y la *Preparación muestra*, en celdas de 1 cm, a la longitud de onda de máxima absorción, aproximadamente 304 nm, con un espectrofotómetro, empleando *Diluyente* como blanco. Calcular la cantidad de $C_{11}H_{17}N_2NaO_2S$ en la porción de Tiopental Sódico en ensayo.

TIORIDAZINA



$C_{21}H_{26}N_2S_2$

PM: 370,6

50-52-2

Definición – Tioridazina es 10-[2-(1-Metil-2-piperidinil)etil]-2-(metiltio)-10H-fenotiazina.

Debe contener no menos de 99,0 por ciento y no más de 101,0 por ciento de $C_{21}H_{26}N_2S_2$, calculado sobre la sustancia seca y debe cumplir con las siguientes especificaciones.

Caracteres generales - Polvo fino cristalino de color blanco o ligeramente amarillo. Inodoro. Muy soluble en cloroformo; fácilmente soluble en alcohol absoluto y éter; prácticamente insoluble en agua.

Sustancia de referencia - Tioridazina SR-FA.

CONSERVACION

En envases inactivos bien cerrados.

ENSAYOS

[NOTA: proteger de la luz tanto la muestra, la *Sustancia de referencia* y las soluciones que las contienen; realizando los procedimientos rápidamente, bajo luz tenue o empleando material de vidrio inactivo].

Identificación

A - Absorción infrarroja <460>. *En fase sólida*.

B - Examinar los cromatogramas obtenidos en *Pureza cromatográfica*. El valor de R_f de la mancha principal en el cromatograma obtenido a partir de la *Solución muestra* se debe corresponder con el obtenido con la *Solución estándar*.

Pérdida por secado <680>

Secar al vacío a 50 °C durante 4 horas: no debe perder más de 0,5 % de su peso.

Determinación del residuo de ignición <270>

No más de 0,1 %.

Pureza cromatográfica

Fase estacionaria - Emplear una placa para cromatografía en capa delgada (ver 100. *Cromatografía*) recubierta con gel de sílice para cromatografía con indicador de fluorescencia, de 0,25 mm de espesor.

Fase móvil - Cloroformo, alcohol isopropílico e hidróxido de amonio (74:25:1).

Diluyente - Metanol e hidróxido de amonio (49:1).

Solución estándar A - Disolver una cantidad exactamente pesada de Tioridazina SR-FA en *Diluyente* para obtener una solución de aproximadamente 50 µg por ml (0,5 %).

Solución estándar B - Disolver una cantidad exactamente pesada de Tioridazina SR-FA en *Diluyente* para obtener una solución de aproximadamente 20 µg por ml (0,2 %).

Solución muestra - Pesar exactamente alrededor de 100 mg de Tioridazina, transferir a un matraz aforado de 10 ml, disolver en *Diluyente*, completar a volumen con el mismo solvente y mezclar.

Procedimiento - Aplicar por separado sobre la placa 5 µl de la *Solución muestra* y 5 µl de las *Soluciones estándar A* y *B*. Dejar secar las aplicaciones y desarrollar los cromatogramas hasta que el frente del solvente haya recorrido aproximadamente tres cuartas partes de la longitud de la placa. Retirar la placa de la cámara, marcar el frente del solvente y dejar evaporar. Examinar la placa bajo luz ultravioleta de 254 nm: el valor de R_f de la mancha principal en el cromatograma obtenido a partir de la *Solución muestra* debe ser similar al obtenido con la *Solución estándar*. En el cromatograma obtenido a partir de la *Solución muestra*, ninguna mancha secundaria debe ser más intensa que la mancha principal obtenida con la *Solución estándar A* (0,5 %); y la suma de las intensidades de todas las manchas secundarias no debe ser mayor de 0,5 %.

Impurezas orgánicas volátiles <520>

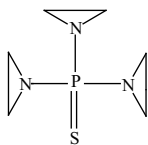
Método III.

Solvente: dimetilsulfóxido.

VALORACION

Pesar exactamente alrededor de 300 mg de Tioridazina y disolver en 60 ml de ácido acético glacial. Titular con ácido perclórico 0,1 N (SV), determinando el punto final potenciométricamente. Realizar una determinación con un blanco y hacer las correcciones necesarias (ver 780. *Volumetría*) Cada ml de ácido perclórico 0,1 N equivale a 37,06 mg de $C_{21}H_{26}N_2S_2$.

TIOTEPA



C₆H₁₂N₃PS

PM: 189,2

52-24-4

Sinonimia - Trietilentiofosforamida.

Definición - Tiotepa es 1,1',1''-Fosfinitioilidinitrisaziridina. Debe contener no menos de 97,0 por ciento y no más de 102,0 por ciento de C₆H₁₂N₃PS, calculado sobre la sustancia anhidra y debe cumplir con las siguientes especificaciones.

Caracteres generales - Escamas finas cristalinas de color blanco. Fácilmente soluble en agua, alcohol, cloroformo y éter.

Sustancia de referencia - Tiotepa SR-FA.

CONSERVACIÓN

En envases inactivos de cierre perfecto, en un refrigerador [NOTA: a temperaturas mayores de 8 °C se polimeriza e inactiva].

Precaución - Manipular al Tiotepa con sumo cuidado, evitando la inhalación de sus partículas y el contacto de este agente con la piel. Trabajar bajo campana.

ENSAYOS

Identificación

A - Absorción infrarroja <460>. *En solución.*

Solvente: disulfuro de carbono

Concentración: 3 en 400

B - Examinar los cromatogramas obtenidos en *Valoración*. El tiempo de retención del pico principal en el cromatograma obtenido a partir de la *Preparación muestra* se debe corresponder con el obtenido en la *Preparación estándar*.

Determinación del punto de fusión <260>

Entre 52 y 57 °C.

Determinación de agua <120>

Titulación volumétrica directa. No más de 0,5 %; determinado sobre 1,2 g [NOTA: realizar todo el procedimiento lo más rápido posible].

Sustancias relacionadas

Sistema cromatográfico - Emplear un equipo para cromatografía de líquidos con un detector ultravioleta ajustado a 215 nm y una columna de 15 cm × 4,6 mm con fase estacionaria constituida

por octadecilsilano químicamente unido a partículas porosas de sílice de 5 µm de diámetro. El caudal debe ser aproximadamente 1,0 ml por minuto.

Fase móvil - Solución reguladora de fosfato pH 7,0 (ver *Soluciones reguladoras* en *Reactivos y Soluciones*) y acetonitrilo (85:15). Filtrar y desgaseificar. Hacer los ajustes necesarios (ver *Aptitud del sistema* en 100. *Cromatografía*).

Solución muestra A - Preparar una solución de Tiotepa en agua de aproximadamente 3,5 mg por ml.

Solución muestra B - Preparar una solución de Tiotepa en agua de aproximadamente 3,5 µg por ml.

Solución de resolución - Proceder según se indica en *Valoración*.

Solución de derivado clorado - Disolver 15 mg de Tiotepa en 10 ml de agua, agregar 1 g de cloruro de sodio, calentar en un baño de agua durante 10 minutos y dejar enfriar.

Aptitud del sistema (ver 100. *Cromatografía*) - Cromatografiar la *Solución de resolución* y registrar las respuestas de los picos según se indica en *Procedimiento*: los tiempos de retención relativos deben ser aproximadamente 1,3 para metoxitiotepa y 1,0 para tiotepa; la resolución *R* entre los picos de metoxitiotepa y tiotepa no debe ser menor de 3,0. Cromatografiar la *Solución de derivado clorado* y registrar las respuestas de los picos según se indica en *Procedimiento*: el tiempo de retención relativo para el derivado clorado debe ser aproximadamente 3,75.

Procedimiento - Inyectar por separado en el cromatógrafo volúmenes iguales (aproximadamente 10 µl) de las *Soluciones muestra A* y *B* y la *Solución de derivado clorado*. Registrar el cromatograma de la *Solución muestra A* durante al menos cuatro veces el tiempo de retención del pico de tiotepa y medir las respuestas de todos los picos. En el cromatograma obtenido a partir de la *Solución muestra A*, la respuesta del pico correspondiente al derivado clorado no debe ser mayor que 1,5 veces la respuesta del pico principal obtenido con la *Solución muestra B* (0,15 %); la respuesta de cualquier otro pico obtenido con la *Solución muestra A*, no debe ser mayor que la respuesta del pico principal obtenido con la *Solución muestra B* (0,1 %) y la suma de las respuestas de todos los picos no debe ser mayor que dos veces la respuesta del pico principal obtenido con la *Solución muestra B* (0,2 %).

VALORACIÓN

Sistema cromatográfico - Emplear un equipo para cromatografía de líquidos con un detector ultravioleta ajustado a 215 nm y una columna de

15 cm × 4,0 mm con fase estacionaria constituida por octadecilsilano químicamente unido a partículas porosas de sílice de 3 a 10 µm de diámetro. El caudal debe ser aproximadamente 0,8 ml por minuto.

Fase móvil - Agua y acetonitrilo (9:1). Filtrar y desgasificar. Hacer los ajustes necesarios (ver *Aptitud del sistema* en 100. *Cromatografía*).

Solución de resolución - Pesar exactamente alrededor de 10 mg de Tiotepa SR-FA, transferir a un recipiente con tapa de 4,0 ml, agregar 2,0 ml de metanol y mezclar. Agregar 50 µl de solución de ácido fosfórico al 0,1 %, tapar y calentar a 65 °C durante 50 segundos. Enfriar, agregar 1,0 ml de metanol y mezclar.

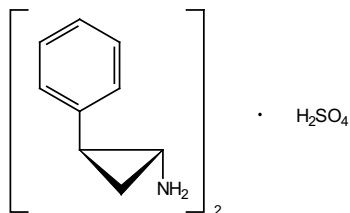
Preparación estándar - Disolver una porción exactamente pesada de Tiotepa SR-FA en *Fase móvil* para obtener una solución de aproximadamente 1,5 mg por ml.

Preparación muestra - Pesar exactamente alrededor de 75 mg de Tiotepa y transferir a un matraz aforado de 50 ml. Disolver y completar a volumen con *Fase móvil* y mezclar.

Aptitud del sistema (ver 100. *Cromatografía*) - Cromatografiar la *Solución de resolución* y registrar las respuestas de los picos según se indica en *Procedimiento*: los tiempos de retención relativos deben ser aproximadamente 1,25 para metoxitiotepa y 1,0 para tiotepa; la resolución *R* entre los picos de metoxitiotepa y tiotepa no debe ser menor de 3,0. Cromatografiar la *Preparación estándar* y registrar las respuestas de los picos según se indica en *Procedimiento*: la eficiencia de la columna no debe ser menor de 2.600 platos teóricos; el factor de asimetría no debe ser mayor de 1,8; la desviación estándar relativa para inyecciones repetidas no debe ser mayor de 2,0 %.

Procedimiento - Inyectar por separado en el cromatógrafo volúmenes iguales (aproximadamente 10 µl) de la *Preparación estándar* y la *Preparación muestra*, registrar los cromatogramas y medir las respuestas de los picos principales. Calcular la cantidad de C₆H₁₂N₃PS en la porción de Tiotepa en ensayo.

TRANILCIPROMINA, SULFATO DE



$(\text{C}_9\text{H}_{11}\text{N})_2 \cdot \text{H}_2\text{SO}_4$ PM: 364,5 13492-01-8

Definición - Sulfato de Tranilcipromina es Sulfato de trans-(±)-2-fenilciclopropanamina. Debe contener no menos de 98,0 por ciento y no más de 101,0 por ciento de $(\text{C}_9\text{H}_{11}\text{N})_2 \cdot \text{H}_2\text{SO}_4$, calculado sobre la sustancia seca y debe cumplir con las siguientes especificaciones.

Caracteres generales - Polvo cristalino blanco o casi blanco. Inodoro o con un débil olor similar al del cinamaldehído. Soluble en agua; muy poco soluble en alcohol y éter; insoluble en cloroformo.

CONSERVACIÓN

En envases bien cerrados.

ENSAYOS

Identificación

A - Absorción infrarroja <460>. Proceder según se indica en *Identificación por medio de espectros de referencia*.

B - Debe responder a los ensayos para Sulfato <410>.

Pérdida por secado <680>

Secar a 105 °C hasta peso constante: no debe perder más de 0,5 % de su peso.

Determinación de residuo de ignición <270>

No más de 0,1 %.

Pureza cromatográfica

Sistema cromatográfico - Emplear un equipo para cromatografía de gases con un detector de ionización a la llama y una columna de vidrio de 1,5 m × 4 mm rellena con un 3 % de fase líquida constituida por 25 % de fenilsilicona, 25 % de ciano propilsilicona y 50 % de metilsilicona sobre un soporte de tierra silícea para cromatografía de granulometría entre 100 a 120 mesh, que ha sido calcinada a 900 °C mezclando diatomea con Na_2CO_3 [NOTA: la tierra silícea se lava con ácido y luego con agua hasta neutralidad. La tierra silícea puede

ser silanizada al tratarla con un agente como dimetildiclorosilano para bloquear los grupos silanoles superficiales]. Mantener la columna aproximadamente a 170 °C. Se debe emplear nitrógeno como gas transportador.

Solución del estándar interno - Disolver 10 mg de 4-cloroanilina en 20 ml de ácido clorhídrico 0,1 N.

Solución estándar - A 1 ml de *Solución del estándar interno*, agregar 5 ml de hidróxido de sodio 1 N y extraer con 10 ml de diclorometano. Agregar 1 ml de anhídrido trifluoroacético al extracto clorofórmico y dejar reposar durante 10 minutos. Evaporar a una presión de 7,5 mm Hg empleando un evaporador rotatorio y un baño de agua a 20 °C y disolver el residuo en 2 ml de diclorometano.

Solución muestra A - Pesarse exactamente alrededor de 100 mg de Sulfato de Tranilcipromina, disolver en 5 ml de agua y agregar 1 ml de hidróxido de sodio 5 N. Proceder según se indica para la *Solución estándar* comenzando donde dice: “*extraer con...*”.

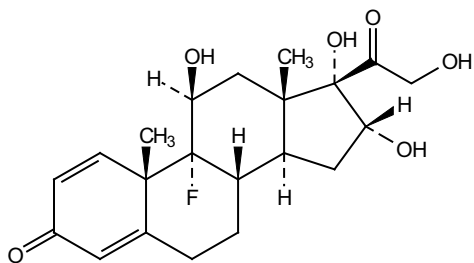
Solución muestra B - Pesarse exactamente alrededor de 100 mg de Sulfato de Tranilcipromina, disolver en 5 ml de agua, agregar 1 ml de hidróxido de sodio 5 N y 1 ml de *Solución del estándar interno*. Proceder según se indica para la *Solución estándar* comenzando donde dice: “*extraer con...*”.

Procedimiento - Inyectar por separado en el cromatógrafo volúmenes iguales de la *Solución estándar* y las *Soluciones muestra A* y *B*, registrar los cromatogramas y medir las respuestas de todos los picos: a excepción del pico principal en el cromatograma obtenido a partir de la *Solución muestra B* la respuesta de ningún pico debe ser mayor a la respuesta del pico correspondiente al trifluoroacetil derivado de 4-cloroanilina obtenido con la *Solución estándar* (0,5 %).

VALORACIÓN

Pesarse exactamente alrededor de 300 mg de Sulfato de Tranilcipromina, disolver en ácido acético glacial, previamente neutralizado, y titular con ácido perclórico 0,1 N (SV), determinando el punto final potenciométricamente. Realizar una determinación con un blanco y hacer las correcciones necesarias (ver 780. *Volumetría*). Cada ml de ácido perclórico 0,1 N equivale a 36,45 mg de $(\text{C}_9\text{H}_{11}\text{N})_2 \cdot \text{H}_2\text{SO}_4$.

TRIAMCINOLONA



$C_{21}H_{27}FO_6$

PM: 394,4

124-94-7

Definición - Triamcinolona es (11 β ,16 α)-9-Fluoro-11,16,17,21-tetrahidroxipregna-1,4-dieno-3,20-diona. Debe contener no menos de 97,0 por ciento y no más de 102,0 por ciento de $C_{21}H_{27}FO_6$, calculado sobre la sustancia seca y debe cumplir con las siguientes especificaciones.

Caracteres generales - Polvo cristalino blanco o prácticamente blanco, inodoro. Poco soluble en alcohol y metanol; muy poco soluble en agua, cloroformo y éter.

Sustancia de referencia - Triamcinolona SR-FA.

CONSERVACION

En envases bien cerrados.

ENSAYOS

Identificación

A - Absorción infrarroja <460>. *En fase sólida.*

B - Absorción ultravioleta <470>

Solvente: metanol.

Concentración: 20 μ g por ml.

Las absorbancias a 238 nm, calculadas sobre la sustancia seca, no deben diferir en más de 3,0 %.

Determinación de la rotación óptica <170>

Rotación específica: Entre +65° y +72°.

Solución muestra: 2 mg por ml, en dimetilformamida.

Pérdida por secado <680>

Secar al vacío a 60 °C durante 4 horas: no debe perder más de 2,0 % de su peso.

Determinación del residuo de ignición <270>

No más de 0,5 %.

Límite de metales pesados <590>

Método II. No más de 0,0025 %.

VALORACION

Sistema cromatográfico - Emplear un equipo para cromatografía de líquidos con un detector ultravioleta ajustado a 254 nm y una columna de 30 cm \times 3,9 mm con fase estacionaria constituida por octadecilsilano químicamente unido a partículas porosas de sílice de 3 a 10 μ m de diámetro. El caudal debe ser aproximadamente 1,5 ml por minuto.

Fase móvil - Metanol y agua (60:40). Filtrar y desgasificar. Hacer los ajustes necesarios (ver *Aptitud del sistema* en 100. *Cromatografía*).

Solución del estándar interno - Disolver *Hidrocortisona* en *Fase móvil* para obtener una solución de aproximadamente 0,3 mg por ml.

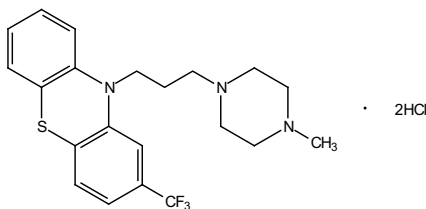
Preparación estándar - Pesar exactamente alrededor de 10 mg Triamcinolona SR-FA, transferir a un matraz aforado de 50 ml, disolver con *Solución del estándar interno*, completar a volumen con el mismo solvente y mezclar.

Preparación muestra - Pesar exactamente alrededor de 10 mg de Triamcinolona, transferir a un matraz aforado de 50 ml, disolver con *Solución del estándar interno*, completar a volumen con el mismo solvente y mezclar.

Aptitud del sistema (ver 100. *Cromatografía*) - Cromatografiar la *Preparación estándar* y registrar las respuestas de los picos según se indica en *Procedimiento*: los tiempos de retención para triamcinolona e hidrocortisona deben ser aproximadamente 5 y 10 minutos, respectivamente; la resolución *R* entre los picos de triamcinolona e hidrocortisona no debe ser menor de 3,0; la desviación estándar relativa para inyecciones repetidas no debe ser mayor de 2,0 %.

Procedimiento - Inyectar por separado en el cromatógrafo volúmenes iguales (aproximadamente 10 μ l) de la *Preparación estándar* y la *Preparación muestra*, registrar los cromatogramas y medir las respuestas de los picos principales. Calcular la cantidad de $C_{21}H_{27}FO_6$ en la porción de Triamcinolona en ensayo.

TRIFLUOPERAZINA, CLORHIDRATO DE



$\text{C}_{21}\text{H}_{24}\text{F}_3\text{N}_3\text{S} \cdot 2\text{HCl}$ PM: 480,4 440-17-5

Definición - Clorhidrato de Trifluoperazina es Diclорhidrato de 10-[3-(4-metil-1-piperazinil)propil]-2-(trifluorometil)-10H-fenotiazina. Debe contener no menos de 98,0 por ciento y no más de 101,0 por ciento de $\text{C}_{21}\text{H}_{24}\text{F}_3\text{N}_3\text{S} \cdot 2\text{HCl}$, calculado sobre la sustancia seca y debe cumplir con las siguientes especificaciones.

Caracteres generales - Polvo cristalino blanco a amarillo pálido. Inodoro. Funde aproximadamente a 242 °C, con descomposición. Fácilmente soluble en agua; soluble en alcohol; moderadamente soluble en cloroformo; insoluble en éter y benceno.

Sustancia de referencia - Clorhidrato de Trifluoperazina SR-FA.

CONSERVACIÓN

En envases inactínicos de cierre perfecto.

ENSAYOS

[NOTA: efectuar los siguientes procedimientos rápidamente, bajo luz tenue, empleando material de vidrio inactínico.]

Identificación

A - Absorción infrarroja <460>. *En suspensión.*

B - Absorción ultravioleta <470>

Solvente: ácido clorhídrico 0,1 N.

Concentración: 10 µg por ml.

Las absorbividades a 255 nm, calculadas sobre la sustancia seca, no deben diferir en más de 2,0 %.

C - Una solución de Clorhidrato de Trifluoperazina 1 en 100 debe responder a los ensayos para *Cloruro* <410>.

D - Aplicar la siguiente técnica cromatográfica.

Fase estacionaria - Emplear una placa para cromatografía en capa delgada (ver 100. *Cromatografía*) recubierta con gel de sílice para cromatografía de 0,25 mm de espesor.

Fase móvil - Acetona e hidróxido de amonio (200:1).

Solución estándar - Preparar una solución de Clorhidrato de Trifluoperazina SR-FA en metanol de aproximadamente 1,2 mg por ml.

Solución muestra - Preparar una solución de Clorhidrato de Trifluoperazina en metanol de aproximadamente 1,2 mg por ml.

Revelador - Disolver 100 mg de ácido cloroplático en 1 ml de ácido clorhídrico 1 N. Agregar 25 ml de solución de ioduro de potasio 1 en 25, diluir a 100 ml con agua y luego agregar 0,5 ml de ácido fórmico.

Procedimiento - Aplicar por separado sobre la placa 5 µl de la *Solución muestra* y 5 µl de la *Solución estándar*. Dejar secar las aplicaciones y desarrollar los cromatogramas hasta que el frente del solvente haya recorrido aproximadamente tres cuartas partes de la longitud de la placa. Retirar la placa de la cámara, marcar el frente del solvente y dejar que el solvente se evapore. Pulverizar sobre la placa con *Revelador*: el valor de R_f de la mancha principal en el cromatograma obtenido a partir de la *Solución muestra* se debe corresponder con el obtenido con la *Solución estándar*.

Determinación del pH <250>

Entre 1,7 y 2,6, determinado sobre una solución 1 en 20.

Pérdida por secado <680>

Secar al vacío a 60 °C durante 4 horas: no debe perder más de 1,5 % de su peso.

Determinación del residuo de ignición <270>

No más de 0,1 %.

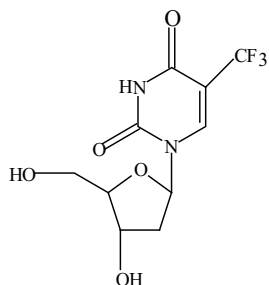
Impurezas orgánicas volátiles <520>

Método I.

VALORACIÓN

Pesar exactamente alrededor de 500 mg de Clorhidrato de Trifluoperazina, previamente secados, disolver en 50 ml de ácido acético glacial y agregar cristal violeta (SR) y 15 ml de acetato mercurico (SR). Titular con ácido perclórico 0,1 N (SV) hasta punto final de color verde azulado. Realizar una determinación con un blanco y hacer las correcciones necesarias (ver 780. *Volumetría*). Cada ml de ácido perclórico 0,1 N equivale a 24,02 mg de $\text{C}_{21}\text{H}_{24}\text{F}_3\text{N}_3\text{S} \cdot 2\text{HCl}$.

TRIFLURIDINA



$C_{10}H_{11}F_3N_2O_5$

PM: 296,2

70-00-8

Definición - Trifluridina es α, α, α -Trifluorotimidina. Debe contener no menos de 98,0 por ciento y no más de 102,0 por ciento de $C_{10}H_{11}F_3N_2O_5$, calculado sobre la sustancia seca y debe cumplir con las siguientes especificaciones.

Caracteres generales - Polvo blanco. Al microscopio se observan cristales en forma de bastones. Funde aproximadamente a 175 °C, con sublimación.

Sustancias de referencia - Trifluridina SR-FA. Impureza A de Trifluridina SR-FA: 5-Carboxi-2'-deoxiuridina.

CONSERVACIÓN

En envases inactivos de cierre perfecto.

ENSAYOS

Identificación

A - Absorción infrarroja <460>. *En fase sólida.*

B - Absorción ultravioleta <470>.

Solvente: ácido clorhídrico 0,1 N.

Concentración: 25 µg por ml.

C - Examinar los cromatogramas obtenidos en *Valoración*. El tiempo de retención del pico principal en el cromatograma obtenido a partir de la *Preparación muestra* se debe corresponder con el obtenido en la *Preparación estándar*

Determinación de la rotación óptica <170>

Rotación específica: entre +47° y +51°.

Solución muestra: 30 mg por ml.

Sustancias relacionadas

Sistema cromatográfico, Fase móvil y Aptitud del sistema - Proceder según se indica en *Valoración*.

Solución estándar - Emplear la *Preparación estándar* según se indica en *Valoración*.

Solución muestra - Emplear la *Preparación muestra* según se indica en *Valoración*.

Procedimiento - Proceder según se indica en *Procedimiento en Valoración*. Calcular el porcentaje de impureza A de trifluridina y de

5-(trifluorometil)uracilo en la porción de Trifluridina en ensayo. No debe contener más de 1,0 % de impureza A de trifluridina ni más de 1,0 % de 5-(trifluorometil)uracilo.

Pérdida por secado <680>

Secar a 105 °C al vacío durante 4 horas: no debe perder más de 1,0 % de su peso.

VALORACIÓN

Sistema cromatográfico - Emplear un equipo para cromatografía de líquidos con un detector ultravioleta ajustado a 254 nm y una columna de 25 cm × 4,2 mm con fase estacionaria constituida por octadecilsilano químicamente unido a partículas porosas de sílice de 3 a 10 µm de diámetro. El caudal debe ser aproximadamente 2,0 ml por minuto.

Fase móvil - Citrato de sodio al 0,15 %, ajustar a pH 6,8 con ácido clorhídrico 1 N. Filtrar y desgasificar. Hacer los ajustes necesarios (ver *Aptitud del sistema en 100. Cromatografía*).

Preparación madre del estándar - Disolver porciones exactamente pesadas de Trifluridina SR-FA, Impureza A de Trifluridina SR-FA y 5-(trifluorometil)uracilo en agua para obtener una solución de aproximadamente 1; 0,01 y 0,01 mg por ml, respectivamente. [NOTA: esta solución puede ser almacenada durante tres meses a una temperatura entre 0 y 5 °C.]

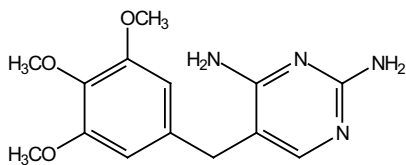
Preparación estándar - Transferir 10,0 ml de *Preparación madre del estándar* a un matraz aforado de 50 ml, completar a volumen con agua y mezclar.

Preparación muestra - Pesar exactamente alrededor de 50 mg de Trifluridina, transferir a un matraz aforado de 250 ml, disolver y completar a volumen con agua y mezclar.

Aptitud del sistema (ver 100. *Cromatografía*) - Cromatografiar la *Preparación estándar* y registrar las respuestas de los picos según se indica en *Procedimiento*: la resolución *R* entre los picos de 5-(trifluorometil)uracilo e impureza A de trifluridina no debe ser menor de 3,0; la resolución *R* entre los picos de impureza A de trifluridina y trifluridina no debe ser menor de 4,0; la desviación estándar relativa para inyecciones repetidas no debe ser mayor de 2,0 %.

Procedimiento - Inyectar por separado en el cromatógrafo volúmenes iguales (aproximadamente 10 µl) de la *Preparación estándar* y la *Preparación muestra*, registrar los cromatogramas y medir las respuestas de los picos principales. Calcular la cantidad de $C_{10}H_{11}F_3N_2O_5$ en la porción de Trifluridina en ensayo.

TRIMETOPRIMA



C₁₄H₁₈N₄O₃ PM: 290,3 738-70-5

Definición - Trimetoprima es 5-[(3,4,5-Trimetoxifenil)metil]-2,4-pirimidinodiazina. Debe contener no menos de 98,5 por ciento y no más de 101,0 por ciento de C₁₄H₁₈N₄O₃, calculado sobre la sustancia seca y debe cumplir con las siguientes especificaciones.

Caracteres generales - Cristales o polvo cristalino de color blanco o blanco amarillento, inodoro. Soluble en alcohol bencílico; moderadamente soluble en cloroformo y metanol; poco soluble en alcohol y acetona; muy poco soluble en agua; prácticamente insoluble en éter y tetracloruro de carbono.

Presenta polimorfismo.

Sustancia de referencia - Trimetoprima SR-FA.

CONSERVACIÓN

En envases inactivos de cierre perfecto.

ENSAYOS

Identificación

A - Absorción infrarroja <460>. *En fase sólida.*

B - Pesar exactamente alrededor de 20 mg de Trimetoprima, transferir a un matraz aforado de 100 ml y completar a volumen con hidróxido de sodio 0,1 N. Diluir 1 ml de esta solución con hidróxido de sodio 0,1 N a 10 ml y examinar entre 230 y 350 nm (ver 470. *Espectrofotometría ultravioleta y visible*): el espectro de absorción ultravioleta de esta solución debe presentar un máximo a 287 nm y el coeficiente de absorción específica $E(1\%, 1\text{ cm})$ a esta longitud de onda debe estar comprendido entre 240 y 250.

Determinación del punto de fusión <260>

Entre 199 y 203 °C.

Pérdida por secado <680>

Secar al vacío a 105 °C durante 4 horas: no debe perder más de 0,5 % de su peso.

Determinación del residuo de ignición <270>

No más de 0,1 %.

Pureza cromatográfica

Sistema cromatográfico - Emplear un equipo para cromatografía de líquidos con un detector ultravioleta ajustado a 280 nm y una columna de 25 cm × 4,6 mm con fase estacionaria constituida por octadecilsilano químicamente unido a partículas porosas de sílice de 3 a 10 μm de diámetro. El caudal debe ser aproximadamente 1,3 ml por minuto.

Solución reguladora de pH 3,6 - Preparar una solución de perclorato de sodio 10 mM en agua. Ajustar a pH 3,6 con ácido fosfórico y mezclar.

Fase móvil - Solución reguladora de pH 3,6 y metanol (7:3) - Filtrar y desgasificar. Hacer los ajustes necesarios (ver *Aptitud del sistema* en 100. *Cromatografía*).

Solución de resolución - Disolver cantidades exactamente pesadas de Trimetoprima SR-FA y diaveridina, diluir cuantitativamente y en etapas, si fuera necesario, con *Fase móvil* para obtener una solución de aproximadamente 10 y 5 μg por ml, respectivamente.

Solución muestra - Pesar exactamente alrededor de 25 mg de Trimetoprima y transferir a un matraz aforado de 25 ml. Disolver en *Fase móvil*, completar a volumen con *Fase móvil* y mezclar.

Aptitud del sistema (ver 100. *Cromatografía*) - Cromatografiar la *Solución de resolución* y registrar la respuesta de los picos según se indica en *Procedimiento*: la resolución R entre los picos de trimetoprima y diaveridina no debe ser menor de 2,5; la desviación estándar relativa para inyecciones repetidas no debe ser mayor de 2,0 %.

Procedimiento - Inyectar en el cromatógrafo aproximadamente 20 μl de la *Solución muestra*, registrar el cromatograma durante no menos de 11 veces el tiempo de retención del pico de trimetoprima y medir las respuestas de todos los picos. Calcular el porcentaje de cada impureza en la porción de Trimetoprima en ensayo, por la fórmula siguiente:

$$100 \{Fr_i / [\sum(Fr_i) + Fr_T]\}$$

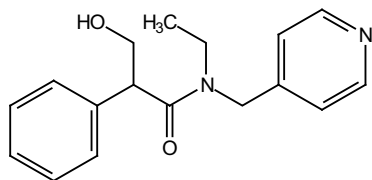
en la cual F es el factor de respuesta relativo y es 0,5 para cualquier pico con un tiempo de retención de 0,9; 2,3; 2,7 ó 10,3; y es igual a 1,0 para todos los otros picos, r_i es la respuesta de cada impureza individual y r_T es la respuesta del pico de trimetoprima: no debe contener más de 0,1 % de cada impureza individual y la suma de todas las impurezas no debe ser mayor de 0,2 %.

VALORACIÓN

Pesar exactamente alrededor de 300 mg de Trimetoprima, disolver en 60 ml de ácido acético glacial y titular con ácido perclórico 0,1 N (SV), de-

terminando el punto final potenciométricamente.
Realizar una determinación con un blanco y hacer
las correcciones necesarias (ver 780. *Volumetría*).
Cada ml de ácido perclórico 0,1 N equivale a
29,03 mg de $C_{14}H_{18}N_4O_3$.

TROPICAMIDA



$C_{17}H_{20}N_2O_2$

PM: 284,4

1508-75-4

Definición - Tropicamida es (\pm) *N*-Etil- α -(hidroximetil)-*N*-(4-piridinilmetil)-bencenoacetamida. Debe contener no menos de 99,0 por ciento y no más de 101,0 por ciento de $C_{17}H_{20}N_2O_2$, calculado sobre la sustancia seca y debe cumplir con las siguientes especificaciones.

Caracteres generales - Polvo cristalino blanco o casi blanco, inodoro o con olor débil. Fácilmente soluble en cloroformo y en soluciones de ácidos fuertes; poco soluble en agua.

Sustancia de referencia - Tropicamida SR-FA

CONSERVACIÓN

En envases inactínicos de cierre perfecto.

ENSAYOS

Identificación

A - Absorción infrarroja <460>. *En fase sólida.*

B - Absorción ultravioleta <470>

Solvente: ácido clorhídrico 3 N.

Concentración: 25 μ g por ml.

Determinación del punto de fusión <260>

Método I. Entre 96 y 100 °C.

Pérdida por secado <680>

Pesar exactamente alrededor de 500 mg de Tropicamida, secar al vacío sobre pentóxido de fósforo a 80 °C durante 4 horas: no debe perder más de 0,5 % de su peso.

Límite de metales pesados <590>

Método II. No más de 0,002 %.

Sustancias relacionadas

Fase estacionaria - Emplear una placa para cromatografía en capa delgada (ver 100. *Cromatografía*) recubierta con gel de sílice para cromatografía con indicador de fluorescencia, de 0,25 mm de espesor.

Fase móvil - Cloruro de metileno, metanol y amoníaco concentrado (95:5:0,5).

Solución muestra - Disolver 100 mg de Tropicamida en cloruro de metileno y diluir a 5 ml con el mismo solvente.

Solución muestra diluida - Transferir 1,0 ml de *Solución muestra* a un matraz aforado de 10 ml, completar a volumen con cloruro de metileno y mezclar.

Solución madre del estándar - Transferir 5 ml de la *Solución muestra diluida* a un matraz aforado de 10 ml, completar a volumen con cloruro de metileno y mezclar.

Solución estándar A - Transferir 1,0 ml de la *Solución madre del estándar* a un matraz aforado de 10 ml, completar a volumen con cloruro de metileno y mezclar.

Solución estándar B - Transferir 2,0 ml de la *Solución estándar A* a un matraz aforado de 5 ml, completar a volumen con cloruro de metileno y mezclar.

Solución de referencia - Disolver 10 mg de Tropicamida SR-FA en cloruro de metileno y diluir a 10 ml con el mismo solvente.

Solución de resolución - Disolver 10 mg de 4[(etilamino)metil]piridina en cloruro de metileno y diluir a 10 ml con el mismo solvente. Diluir 1 ml de esta solución y 1 ml de la *Solución de referencia* a 10 ml con cloruro de metileno.

Procedimiento - Aplicar por separado sobre la placa 10 μ l de la *Solución muestra*, 10 μ l de las *Soluciones estándar A* y *B*, 10 μ l de la *Solución de referencia* y 10 μ l de la *Solución de resolución*. Dejar secar las aplicaciones y desarrollar los cromatogramas hasta que el frente del solvente haya recorrido aproximadamente tres cuartas partes de la longitud de la placa. Retirar la placa de la cámara, marcar el frente del solvente y dejar secar al aire. Examinar las manchas bajo luz ultravioleta a 254 nm: a excepción de la mancha principal en el cromatograma obtenido a partir de la *Solución muestra*, ninguna mancha debe ser más intensa que la obtenida con la *Solución estándar A* (0,5 %) y sólo una mancha puede ser más intensa que la obtenida con la *Solución estándar B* (0,2 %). El ensayo sólo es válido si el cromatograma obtenido con la *Solución de resolución* presenta dos manchas completamente separadas.

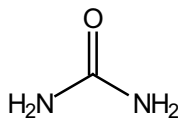
Ácido trópico

A 10,0 mg de Tropicamida agregar 5 mg de borato de sodio y 0,35 ml de una solución recientemente preparada de *p*-dimetilaminobenzaldehído al 10 % en una mezcla de ácido sulfúrico y agua (9:1). Calentar en un baño de agua durante 3 minutos. Enfriar en agua helada y agregar 5 ml de anhídrido acético: no debe aparecer coloración rojo-violáceo (0,05 %).

VALORACIÓN

Pesar exactamente alrededor de 750 mg de Tropicamida, disolver en 80 ml de ácido acético glacial, agregar 4 gotas de cristal violeta (SR) y titular con ácido perclórico 0,1 N (SV) hasta punto final verde azulado. Realizar una determinación con un blanco y hacer las correcciones necesarias (ver 780. *Volumetría*). Cada ml de ácido perclórico 0,1 N equivale a 28,44 mg de $C_{17}H_{20}N_2O_2$.

UREA



CH₄N₂O

PM: 60,1

57-13-6

Definición - Urea es la Carbamida. Debe contener no menos de 99,0 por ciento y no más de 100,5 por ciento de CH₄N₂O, calculado sobre la sustancia seca y debe cumplir con las siguientes especificaciones.

Caracteres generales - Polvo cristalino blanco o cristales prismáticos blancos a incoloros. Sus soluciones son neutras frente al papel de tornasol. Fácilmente soluble en agua y en alcohol a ebullición; prácticamente insoluble en cloroformo y éter.

CONSERVACIÓN

En envases bien cerrados.

ENSAYOS

Identificación

A - Pesar exactamente alrededor de 500 mg de Urea, transferir a un tubo de ensayo y calentar: se debe licuar y desprende amoníaco. Continuar el calentamiento hasta que el líquido se enturbie y luego enfriar. Disolver la masa fundida en una mezcla de 10 ml de agua y 1 ml de solución de hidróxido de sodio 1 en 10 y agregar 1 gota de sulfato cúprico (SR): se debe producir un color violeta rojizo.

B - Pesar exactamente alrededor de 100 mg de Urea, disolver en 1 ml de agua y agregar 1 ml de ácido nítrico: se debe formar un precipitado cristalino blanco de nitrato de urea.

Determinación del punto de fusión <260>

Entre 132 y 135 °C.

Determinación del residuo de ignición <270>

No más de 0,1 %.

Materia insoluble en alcohol

Pesar exactamente alrededor de 5,0 g de Urea, disolver en 50 ml de alcohol caliente y si quedara un residuo insoluble remanente, filtrar la solución a través de un filtro previamente pesado. Lavar el residuo y el filtro con 20 ml de alcohol caliente y secar a 105 °C durante 1 hora: el peso del residuo no debe ser mayor de 2 mg (0,04 %).

Límite de cloruro y sulfato <560>

Cloruro - Una porción de 2,0 g de Urea no debe presentar más cloruro que el que corresponde a 0,20 ml de ácido clorhídrico 0,020 N (0,007 %).

Sulfato - Una porción de 2,0 g de Urea no debe presentar más sulfato que el que corresponde a 0,20 ml de ácido sulfúrico 0,020 N (0,010 %).

Límite de metales pesados <590>

Pesar exactamente alrededor de 1,0 g de Urea, disolver en 20 ml de agua y agregar 5 ml de ácido clorhídrico 0,1 N (0,002 %).

Ensayo de endotoxinas bacterianas <330>

Cuando en el rótulo se indique que la Urea es estéril no debe contener más de 0,003 Unidades de Endotoxina por mg de Urea.

Ensayos de esterilidad <370>

Cuando en el rótulo se indique que la Urea es estéril, debe cumplir con los requisitos.

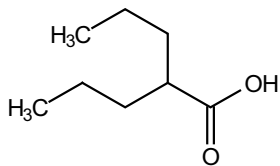
VALORACIÓN

Pesar exactamente alrededor de 500 mg de Urea, transferir a un matraz aforado de 200 ml, disolver en agua, completar a volumen con agua y mezclar. Transferir 2 ml de esta solución a un matraz de digestión microkjeldahl y proceder según se indica en *Determinación de nitrógeno <200>*. *Método II*, comenzando donde dice: "Agregar 1 g de una mezcla pulverizada...". [NOTA: en este procedimiento, continuar calentando el matraz hasta que empiecen a desprenderse vapores y luego calentar durante 1 hora]. Cada ml de ácido sulfúrico 0,01 N equivale a 0,3003 mg de CH₄N₂O.

ROTULADO

Cuando la Urea esté destinada para la preparación de formas farmacéuticas inyectables, en el rótulo se debe indicar que es estéril.

VALPROICO, ÁCIDO



$C_8H_{16}O_2$

PM: 144,2

99-66-1

Definición - Ácido Valproico es Ácido 2-propil pentanoico. Debe contener no menos de 98,0 por ciento y no más de 102,0 por ciento de $C_8H_{16}O_2$, calculado sobre la sustancia anhidra y debe cumplir con las siguientes especificaciones.

Caracteres generales - Líquido transparente, algo viscoso, incoloro o amarillo pálido, de olor característico. Posee un índice de refracción de aproximadamente 1,423 a 20 °C. Fácilmente soluble en hidróxido de sodio 1 N, metanol, alcohol, acetona, cloroformo, éter y n-heptano; poco soluble en agua y ácido clorhídrico 0,1 N.

Sustancias de referencia - Ácido Valproico SR-FA. Impureza A de Ácido Valproico SR-FA: Ácido dialil acético.

CONSERVACIÓN

En envases de cierre perfecto de vidrio, acero inoxidable o polietileno de alta densidad.

ENSAYOS

Identificación

A - Absorción infrarroja <460>. *En película fina.*

B - Examinar los cromatogramas obtenidos en *Valoración*. El tiempo de retención del pico principal en el cromatograma obtenido a partir de la *Preparación muestra* se debe corresponder con el obtenido con la *Preparación estándar*.

Determinación de agua <120>

Titulación volumétrica directa. No más de 1,0 %.

Determinación del residuo de ignición <270>

No más de 0,1 %.

Límite de metales pesados <590>

Método II. No más de 0,002 %.

Pureza cromatográfica

Sistema cromatográfico - Emplear un equipo para cromatografía de gases con un detector de ionización a la llama y una columna de 60 m × 0,32 mm recubierta internamente con una capa de 0,3 μm de espesor de polietilenglicol esteri-

ficado con ácido tereftálico (conocido comercialmente como Carbowax 20M-TPA). Se emplea helio como gas transportador con un caudal de aproximadamente 150 ml por minuto y una relación flujo dividido de 100:1. Mantener el inyector y el detector a 240 y 260 °C, respectivamente. La temperatura de la columna se programa según se indica en *Procedimiento*.

Solución de aptitud del sistema - Mezclar cantidades apropiadas de ácido butírico, ácido valérico e Impureza A de Ácido Valproico SR-FA en Ácido Valproico para obtener una solución con concentraciones de aproximadamente 1,0; 1,0 y 0,1 μl por ml, respectivamente.

Solución muestra - Emplear Ácido Valproico.

Aptitud del sistema (ver 100. *Cromatografía*) - Cromatografiar la *Solución de aptitud del sistema* y registrar las respuestas de los picos según se indica en *Procedimiento*: los tiempos de retención relativos deben ser aproximadamente 0,38 para ácido butírico; 0,52 para ácido valérico; 1,64 para impureza A de ácido valproico SR-FA y 1,0 para ácido valproico; la resolución *R* entre los picos de ácido butírico y ácido valérico no debe ser menor de 23,0; la eficiencia de la columna para el pico de ácido valérico no debe ser menor de 100.000 platos teóricos; el factor de asimetría para el pico de ácido valérico no debe ser mayor de 1,5. El pico para impureza A de ácido valproico SR-FA debe eluir entre los 41 y 50 minutos y debe tener una respuesta no menor de 0,01 % relativo al pico de ácido valproico.

Procedimiento - Equilibrar la columna a 145 °C, inyectar en el cromatógrafo aproximadamente 0,5 μl de la *Solución muestra*, luego de 48 minutos, incrementar linealmente la temperatura de la columna a razón de 5 °C por minuto hasta 190 °C, mantener esta temperatura hasta el final del cromatograma de 60 minutos. Registrar los cromatogramas, medir las respuestas de los picos y calcular el porcentaje de cada impureza en la porción de Ácido Valproico en ensayo, en relación a la suma de las respuestas de todos los picos. No debe contener más de 0,1 % de cada impureza y no más de 0,3 % de impurezas totales.

Impurezas orgánicas volátiles <520>

Método III.

Solvente: dimetilsulfóxido.

VALORACIÓN

Sistema cromatográfico - Emplear un equipo para cromatografía de gases con un detector de ionización a la llama y una columna de vidrio de 1,8 m × 2,0 mm con fase estacionaria constituida por poliéster de succinato de dietilenglicol estabilizado con ácido fosfórico al 10 % sobre un soporte

constituido por tierra silíceo para cromatografía de gases calcinada a 900 °C, N° 80 a 100. [NOTA: la tierra silíceo se lava con ácido, luego se lava con agua hasta neutralidad pero no se lava con bases. La tierra silíceo puede ser silanizada al tratarla con un agente como dimetildiclorosilano para bloquear los grupos silanoles superficiales]. Emplear helio como gas transportador con un caudal de aproximadamente 35 ml por minuto. Mantener la columna, el inyector y el detector a aproximadamente 175, 275 y 300 °C, respectivamente.

Solución del estándar interno - Transferir 1,2 g de ácido nonanoico a un matraz aforado de 100 ml, disolver y completar a volumen con heptano.

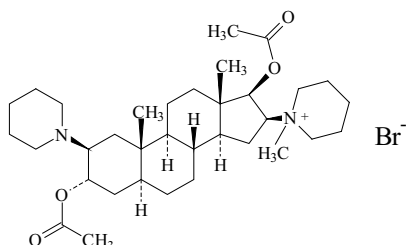
Preparación estándar - Preparar una solución de Ácido Valproico SR-FA en heptano de aproximadamente 10,0 mg por ml. Transferir 5,0 ml de esta solución a un matraz aforado de 50 ml, agregar 5,0 ml de *Solución del estándar interno*, completar a volumen con heptano y mezclar.

Preparación muestra - Pesar exactamente alrededor de 100 mg de Ácido Valproico, transferir a un matraz aforado de 10 ml, completar a volumen con heptano y mezclar. Transferir 5,0 ml de esta solución a un matraz aforado de 50 ml, agregar 5,0 ml de *Solución del estándar interno*, completar a volumen con heptano y mezclar.

Aptitud del sistema (ver 100. *Cromatografía*) - Cromatografiar la *Preparación estándar* y registrar las respuestas de los picos según se indica en *Procedimiento*: los tiempos de retención relativos deben ser aproximadamente 1,0 para ácido valproico y 2,0 para ácido nonanoico; la resolución *R* entre los picos de ácido valproico y ácido nonanoico no debe ser menor de 8,0; la desviación estándar relativa para inyecciones repetidas no debe ser mayor de 2,0 %.

Procedimiento - Inyectar por separado en el cromatógrafo volúmenes iguales (aproximadamente 3 µl) de la *Preparación estándar* y la *Preparación muestra*, registrar los cromatogramas y medir las respuestas de los picos principales. Calcular la cantidad de C₈H₁₆O₂ en la porción de Ácido Valproico en ensayo.

VECURONIO, BROMURO DE



$C_{34}H_{57}BrN_2O_4$ PM: 637,7 50700-72-6

Definición - Bromuro de Vecuronio es Bromuro de 1-[(2 β ,3 α ,5 α ,16 β ,17 β)-3,17-bis(acetiloxi)-2-(1-piperidinil)androstan-16-il]-1-metilpiperidinio. Debe contener no menos de 98,0 por ciento y no más de 102,0 por ciento de $C_{34}H_{57}BrN_2O_4$, calculado sobre la sustancia seca y debe cumplir con las siguientes especificaciones.

Caracteres generales - Polvo cristalino o cristales de color blanco o blanco cremoso. Moderadamente soluble en alcohol; muy poco soluble en acetona y agua.

Sustancias de referencia - Bromuro de Vecuronio SR-FA. Mezcla para identificación de picos de Vecuronio SR-FA (contiene Impurezas A, B, C y D).

CONSERVACIÓN

En envases herméticos a temperatura ambiente.

ENSAYOS

Identificación

A - Absorción infrarroja <460>. *En fase sólida.*

B - Examinar los cromatogramas obtenidos en *Valoración*. El tiempo de retención del pico principal en el cromatograma obtenido a partir de la *Preparación muestra* se debe corresponder con el de la *Preparación estándar*.

Determinación de la rotación óptica <170>

Rotación específica: entre -16° y -20° , a 20°C .

Solución muestra: preparar una solución de Bromuro de Vecuronio de 10 mg por ml en alcohol absoluto.

Ensayo de endotoxinas bacterianas <330>

Debe contener no más de 10 Unidades de Endotoxinas por mg de Bromuro de Vecuronio.

Pérdida por secado <680>

Secar a 105°C durante dos horas: no debe perder más de 2,5 % de su peso.

Sustancias relacionadas

Sistema cromatográfico - Emplear un equipo para cromatografía de líquidos con un detector ultravioleta, ajustado a 210 nm y una columna de 25 cm \times 4,6 mm rellena con fase estacionaria constituida por octadecilsilano químicamente unido a partículas porosas de sílice de 5 μm de diámetro. Mantener la columna a 40°C . El caudal debe ser de aproximadamente 2,0 ml por minuto.

Solución de hidróxido de tetrametilamonio - Preparar una solución de hidróxido de tetrametilamonio de aproximadamente 18 mg por ml y ajustar a pH 6,5 con ácido fosfórico.

Fase móvil - Acetonitrilo, metanol y *Solución de hidróxido de tetrametilamonio* (700:250:50). Filtrar y desgasificar. Hacer los ajustes necesarios (ver *Aptitud del sistema en 100. Cromatografía*).

Diluyente - Preparar una solución de ácido clorhídrico en metanol de aproximadamente 0,2 mg por ml.

Solución para identificación de picos de Vecuronio - Disolver 4 mg de Mezcla para identificación de picos de Vecuronio SR-FA en *Diluyente* y diluir a 2 ml con el mismo solvente.

Solución muestra - Preparar una solución de Bromuro de Vecuronio en *Diluyente* de aproximadamente 2 mg por ml.

Solución estándar A - Transferir 5 ml de *Solución muestra* a un matraz aforado de 100 ml y completar a volumen con *Diluyente*. Transferir 5 ml de esta solución a un matraz aforado de 100 ml y completar a volumen con el mismo solvente.

Solución estándar B - Transferir 10 ml de *Solución estándar A* a un matraz aforado de 50 ml y completar a volumen con *Diluyente*.

Aptitud del sistema (ver 100. *Cromatografía*) -

Cromatografiar la *Solución para identificación de picos de Vecuronio* y registrar las respuestas de los picos según se indica en *Procedimiento*: los tiempos de retención relativos al Vecuronio deben ser

para 1-[17 β -(acetiloxi)-3 α -hidroxi-2 β -(piperidin-1-il)-5 α -androstan-16 β -il]-1-metilpiperidinio (Impureza B) aproximadamente 0,8; para 1-[3 α ,17 β -dihidroxi-2 β -(piperidin-1-il)-5 α -androstan-16 β -il]-1-metilpiperidinio (Impureza C) 0,9; para 1-[3 α -(acetiloxi)-17 β -hidroxi-2 β -(piperidin-1-il)-5 α -androstan-16 β -il]-1-metilpiperidinio (Impureza D) 1,2 y para 2 β ,16 β -bis(piperidin-1-il)-5 α -androstan-3 α ,17 β -diildiacetil (Impureza A) 1,3. El cociente entre la altura del pico de impureza C de bromuro de vecuronio y la altura del valle entre el pico de impureza D de bromuro de vecuronio y el

pico principal no debe ser menor de 2,0; el factor de asimetría debe ser menor de 3,5.

Procedimiento - Inyectar por separado en el cromatógrafo volúmenes iguales (aproximadamente 20 µl) de la *Solución estándar A*, *Solución estándar B* y la *Solución muestra*, registrar los cromatogramas durante no menos de 2,5 veces el tiempo de retención de bromuro de vecuronio y medir las respuestas de todos los picos. Calcular la cantidad de impurezas multiplicando las respuestas de los picos por los siguientes factores de corrección: 0,6 para Impureza A y 1,4 para Impureza B. La respuesta para cualquier impureza individual obtenida a partir de la *Solución muestra* en el cromatograma no debe ser mayor a la respuesta del pico principal obtenida con la *Solución estándar A* (0,25 %); cualquier otra respuesta obtenida a partir de la *Solución muestra* no debe ser mayor al doble de la respuesta del pico principal obtenido con la *Solución estándar B* (0,10 %); la suma de las respuestas de todos los picos no debe ser mayor a 2,8 veces la respuesta del pico principal obtenido con la *Solución estándar A* (0,7 %). Ignorar cualquier respuesta con un área mayor a la obtenida con la *Solución estándar B* (0,05 %).

VALORACIÓN

Sistema cromatográfico - Emplear un equipo para cromatografía de líquidos con un detector ultravioleta ajustado a 215 nm y una columna de 25 cm × 4,6 mm con fase estacionaria constituida por partículas porosas de sílice de 5 µm de diámetro. Mantener la columna aproximadamente a 40 °C. El caudal debe ser aproximadamente 0,5 ml por minuto.

Solución A - Transferir 8,0 g de perclorato de sodio a un matraz aforado de 1 litro, disolver en 6,0 ml de agua, completar a volumen con acetonitrilo, mezclar, filtrar y desgasificar.

Solución B - Transferir 3,2 g de cloruro de amonio a un matraz aforado de 2 litros, disolver en 16 ml de hidróxido de amonio, completar a volumen con metanol, mezclar, filtrar y desgasificar. [NOTA: evitar la desgasificación excesiva para prevenir la pérdida de amoníaco].

Fase móvil - *Solución A* y *Solución B* (3:2). Hacer los ajustes necesarios (ver *Aptitud del sistema* en 100. *Cromatografía*).

Diluyente - Transferir 1,0 ml de ácido clorhídrico 1 M a un matraz aforado de 1 litro, completar a volumen con acetonitrilo y mezclar.

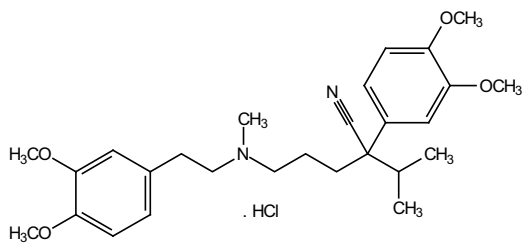
Preparación estándar - Disolver una cantidad exactamente pesada de Bromuro de Vecuronio SR-FA con *Diluyente* para obtener una solución de aproximadamente 0,5 mg por ml.

Preparación muestra - Pesarse exactamente alrededor de 50 mg de Bromuro de Vecuronio, transferir a un matraz aforado de 100 ml, disolver y diluir con *Diluyente* y mezclar.

Aptitud del sistema (ver 100. *Cromatografía*) - Cromatografiar la *Preparación estándar* y registrar las respuestas de los picos según se indica en *Procedimiento*: la eficiencia de la columna no debe ser menor de 5.000 platos teóricos y la desviación estándar relativa para inyecciones repetidas no debe ser mayor de 2,0 %.

Procedimiento - Inyectar por separado en el cromatógrafo volúmenes iguales (aproximadamente 20 µl) de la *Preparación estándar* y la *Preparación muestra*, registrar los cromatogramas y medir las respuestas de los picos principales. Calcular la cantidad de C₃₄H₅₇BrN₂O₄ en la porción de Bromuro de Vecuronio en ensayo.

VERAPAMILO, CLORHIDRATO DE



$C_{27}H_{38}N_2O_4 \cdot HCl$ PM: 491,1 152-11-4

Definición - Clorhidrato de Verapamilo es Monoclorhidrato de $(\pm)\text{-}\alpha\text{-}[3\text{-}[[2\text{-}(3,4\text{-dimetoxifenil)etil]metilamino]propil]]\text{-}3,4\text{-dimetoxi-}\alpha\text{-}(1\text{-metiletil)benzoacetoneitrilo}$. Debe contener no menos de 99,0 por ciento y no más de 100,5 por ciento de $C_{27}H_{38}N_2O_4 \cdot HCl$, calculado sobre la sustancia seca y debe cumplir con las siguientes especificaciones.

Caracteres generales - Polvo cristalino blanco o casi blanco, inodoro. Fácilmente soluble en cloroformo; soluble en agua; moderadamente soluble en alcohol; prácticamente insoluble en éter.

Sustancias de referencia - Clorhidrato de Verapamilo SR-FA. Impureza B de Verapamilo SR-FA: Monoclorhidrato de $\alpha\text{-}[2\text{-}[[2\text{-}(3,4\text{-dimetoxifenil)etil]metilamino]etil]\text{-}3,4\text{-dimetoxi-}\alpha\text{-}(1\text{-metiletil)benzoacetoneitrilo}$.

CONSERVACIÓN

En envases inactivos de cierre perfecto.

ENSAYOS

Identificación

A - Absorción infrarroja <460>. *En fase sólida*.

B - Examinar los cromatogramas obtenidos en *Pureza cromatográfica*. El tiempo de retención del pico principal en el cromatograma obtenido a partir de la *Solución muestra* se debe ser corresponder con el obtenido con la *Solución estándar B*.

C - Una solución de Clorhidrato de Verapamilo debe responder a los ensayos para *Cloruro* <410>.

Determinación del punto de fusión <260>

Entre 140 y 144 °C.

Determinación del pH <250>

Entre 4,5 y 6,5, determinado sobre una solución de aproximadamente 50 mg por ml, preparada calentando suavemente.

Determinación del residuo de ignición <270>

No más de 0,1 %.

Pureza cromatográfica

Sistema cromatográfico - Emplear un equipo para cromatografía de líquidos con un detector ultravioleta ajustado a 278 nm y una columna de 12,5 a 15 cm \times 4,6 mm con fase estacionaria constituida por octadecilsilano químicamente unido a partículas porosas de sílice de 3 a 10 μ m de diámetro. El caudal debe ser aproximadamente 0,9 ml por minuto.

Solución de acetato de sodio - Preparar una solución de acetato de sodio 0,015 N en ácido acético al 3,3 % v/v.

Fase móvil - *Solución de acetato de sodio*, acetoneitrilo y 2-aminoheptano (70:30:0,5). Filtrar y desgasificar. Hacer los ajustes necesarios (ver *Aptitud del sistema en 100. Cromatografía*).

Solución estándar A - Disolver una cantidad exactamente pesada de Clorhidrato de Verapamilo SR-FA en *Fase móvil* y diluir cuantitativamente y en etapas, si fuera necesario, con *Fase móvil* para obtener una solución de aproximadamente 5,7 μ g por ml.

Solución estándar B - Proceder según se indica para *Solución estándar A* para obtener una solución de aproximadamente 9,5 μ g por ml.

Solución muestra - Preparar una solución de Clorhidrato de Verapamilo en *Fase móvil* de aproximadamente 1,9 mg por ml.

Solución de aptitud del sistema - Disolver cantidades apropiadas de Clorhidrato de Verapamilo SR-FA e Impureza B de Verapamilo SR-FA en *Fase móvil* para obtener una solución de aproximadamente 1,9 y 1,5 mg por ml, respectivamente.

Aptitud del sistema (ver 100. *Cromatografía*) - Cromatografiar la *Solución de aptitud del sistema* y registrar las respuestas de los picos según se indica en *Procedimiento*: la resolución *R* entre los picos de verapamilo e impureza B de verapamilo no debe ser menor de 1,5; los tiempos de retención relativos deben ser aproximadamente 0,88 para impureza B de verapamilo y 1,0 para verapamilo; la desviación estándar relativa para inyecciones repetidas no debe ser mayor de 2,0 %.

Procedimiento - Inyectar por separado en el cromatógrafo volúmenes iguales (aproximadamente 10 μ l) de las *Soluciones estándar A* y *B*, y la *Solución muestra*. Cromatografiar la *Solución muestra* durante al menos cuatro veces el tiempo de retención de verapamilo. Registrar los cromatogramas y medir las respuestas de todos los picos. A excepción del pico principal en el cromatograma obtenido a partir de la *Solución muestra*, la suma de las respuestas de todos los picos no debe ser mayor que la respuesta del pico de verapamilo obtenido con la *Solución estándar B* (0,5 %) y la respuesta de

ningún pico debe ser mayor que la obtenida con la *Solución estándar A* (0,3 %).

Pérdida por secado <680>

Secar a 105 °C durante 2 horas: no debe perder más de 0,5 % de su peso.

Impurezas orgánicas volátiles <520>

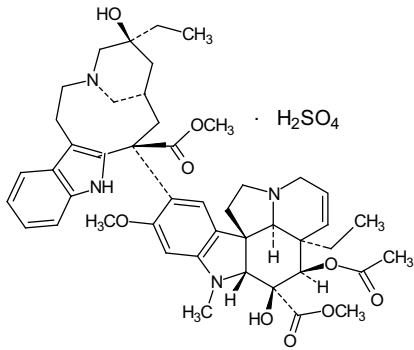
Método III.

Solvente: *n*-propanol al 0,1 %.

VALORACIÓN

Pesar exactamente alrededor de 400 mg de Clorhidrato de Verapamilo y disolver en 40 ml de ácido acético glacial. Agregar 10 ml de acetato mercuríco (SR) y 5 ml de anhídrido acético. Titular con ácido perclórico 0,1 N (SV), determinando el punto final potenciométricamente. Realizar una determinación con un blanco y hacer las correcciones necesarias (ver 780. *Volumetría*). Cada ml de ácido perclórico 0,1 N equivale a 49,11 mg de $C_{27}H_{38}N_2O_4 \cdot HCl$.

VINBLASTINA, SULFATO DE



$C_{46}H_{58}N_4O_9 \cdot H_2SO_4$ PM: 909,1 143-67-9

Definición - Sulfato de Vinblastina es Vincalécoblastina. Debe contener no menos de 96,0 por ciento y no más de 102,0 por ciento de $C_{46}H_{58}N_4O_9 \cdot H_2SO_4$, calculado sobre la sustancia seca y debe cumplir con las siguientes especificaciones.

Caracteres generales - Polvo cristalino o amorfo, blanco a ligeramente amarillo. Higroscópico. Fácilmente soluble en agua.

Sustancias de referencia - Sulfato de Vinblastina SR-FA. Sulfato de Vincristina SR-FA.

CONSERVACIÓN

En envases inactivos de cierre perfecto, en un freezer.

Precaución - Manipular el Sulfato de Vinblastina con mucho cuidado, ya que es un potente citotóxico.

ENSAYOS

Identificación

A - Absorción infrarroja <460>. En fase sólida. Secar previamente el Sulfato de Vinblastina y Sulfato de Vinblastina SR-FA al vacío a 60 °C durante 16 horas.

B - Una solución de Sulfato de Vinblastina 10 % p/v, debe responder a los ensayos para Sulfato <410>.

Determinación del pH <250>

Entre 3,5 y 5,0; determinado sobre una solución preparada disolviendo 3 mg de Sulfato de Vinblastina en 2 ml de agua.

Pérdida por secado

[NOTA: realizar las pesadas rápidamente con una mínima exposición de la sustancia al aire.]

Pesar exactamente alrededor de 10 mg de Sulfato de Vinblastina. Determinar el porcentaje de

sustancias volátiles mediante un análisis termogravimétrico (ver 20. Análisis térmico), calentando la muestra a una velocidad de 5 °C por minuto, desde temperatura ambiente hasta 200 °C, bajo atmósfera de nitrógeno, con un caudal de aproximadamente 40 ml por minuto. A partir del termograma obtenido, determinar la pérdida de peso acumulada entre la temperatura ambiente y un punto de la meseta antes de que se inicie la descomposición (aproximadamente a 160 °C): no debe perder más de 15 % de su peso.

Sustancias relacionadas

Sistema cromatográfico, Fase móvil, Preparación estándar, Solución de aptitud del sistema y Aptitud del sistema - Proceder según se indica en Valoración.

Solución muestra - Preparar según se indica en Preparación muestra en Valoración.

Solución muestra diluida - Transferir 1,0 ml de Solución muestra a un matraz aforado de 25 ml, completar a volumen con agua y mezclar.

Procedimiento - Inyectar por separado en el cromatógrafo volúmenes iguales (aproximadamente 200 µl) de la Solución muestra diluida y la Solución muestra. Registrar los cromatogramas y medir las respuestas de todos los picos. Calcular el porcentaje total de impurezas, por la fórmula siguiente:

$$100r_t/(r_t + 25r_v)$$

en la cual r_t es la sumatoria de las respuestas individuales r_i ; y r_v es la respuesta correspondiente al pico de vinblastina en el cromatograma obtenido a partir de la Solución muestra diluida: no debe contener más de 3,0 %. Calcular el porcentaje de cada impureza individual, por la fórmula siguiente:

$$100r_i/(r_t + 25r_v)$$

en la cual los términos son los descriptos anteriormente: no debe contener más de 1,0 %.

Ensayos de esterilidad <370>

Cuando en el rótulo se indique que el Sulfato de Vinblastina está destinado a la preparación de formas farmacéuticas de administración parenteral que no deben someterse a un tratamiento posterior de esterilización, debe cumplir con los requisitos.

Ensayo de endotoxinas bacterianas <330>

Cuando en el rótulo se indique que el Sulfato de Vinblastina está destinado a la preparación de formas farmacéuticas de administración parenteral, debe contener menos de 10 Unidades de Endotoxina por mg de sulfato de vinblastina.

VALORACIÓN

Sistema cromatográfico - Emplear un equipo para cromatografía de líquidos con un detector ultravioleta ajustado a 262 nm, una precolumna constituida por gel de sílice poroso y una columna de 15 cm × 3,9 mm con fase estacionaria constituida por octadecilsilano químicamente unido a partículas porosas de sílice de 3 a 10 µm de diámetro. El caudal debe ser aproximadamente 2,0 ml por minuto.

Solución A - Agua y dietilamina (986:14). Ajustar a pH 7,5 con ácido fosfórico y mezclar.

Solución B - Metanol y acetonitrilo (80:20). Ajustar a pH 7,5 con ácido fosfórico y mezclar.

Fase móvil - *Solución B* y *Solución A* (62:38). Filtrar y desgasificar al vacío. Hacer los ajustes necesarios (ver *Aptitud del sistema* en 100. *Cromatografía*).

Preparación estándar - Disolver una cantidad exactamente pesada de Sulfato de Vinblastina SR-FA con agua y diluir con el mismo solvente para obtener una solución de aproximadamente 0,4 mg por ml.

Preparación muestra - Disolver una cantidad exactamente pesada de Sulfato de Vinblastina con agua y diluir con el mismo solvente para obtener una solución de aproximadamente 0,4 mg por ml.

Solución de aptitud del sistema - Disolver una cantidad exactamente pesada de Sulfato de Vincristina SR-FA en una porción de *Preparación estándar* para obtener una solución de aproximadamente 0,4 mg de cada sustancia de referencia por ml.

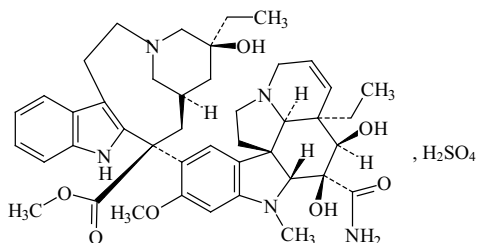
Aptitud del sistema (ver 100. *Cromatografía*) - Cromatografiar la *Solución de aptitud del sistema* y registrar las respuestas de los picos según se indica en *Procedimiento*: la resolución *R* entre los picos de vincristina y vinblastina no debe ser menor de 4,0. Cromatografiar la *Preparación estándar* y registrar las respuestas de los picos según se indica en *Procedimiento*: la desviación estándar relativa para inyecciones repetidas no debe ser mayor de 2,0 %.

Procedimiento - Inyectar por separado en el cromatógrafo volúmenes iguales (aproximadamente 20 µl) de la *Preparación estándar* y la *Preparación muestra*. Registrar los cromatogramas y medir las respuestas de los picos principales. Calcular la cantidad de $C_{46}H_{58}N_4O_9 \cdot H_2SO_4$ en la porción de Sulfato de Vinblastina en ensayo.

ROTULADO

Cuando el Sulfato de Vinblastina esté destinado a la preparación de formas farmacéuticas de administración parenteral, indicar en el rótulo que es estéril.

VINDESINA, SULFATO DE



$C_{43}H_{57}N_5O_{11}S$ PM: 852,2 59917-39-4

Definición - Sulfato de Vindesine es Sulfato de 3-(aminocarbonil)- O^4 -deacetil-3-de(metoxicarbonil) vincalécoblastina. Debe contener no menos de 96,0 por ciento y no más de 103,0 por ciento de $C_{43}H_{57}N_5O_{11}S$, calculado sobre la sustancia seca y debe cumplir con las siguientes especificaciones.

Caracteres generales - Sustancia amorfa blanca o casi blanca. Higroscópica. Fácilmente soluble en agua y metanol; prácticamente insoluble en ciclohexano.

Sustancias de referencia - Sulfato de Vindesine SR-FA. Desacetilvinblastina SR-FA.

CONSERVACIÓN

En envases herméticos de polipropileno, con tapón de polipropileno, a una temperatura no mayor de $-50\text{ }^{\circ}\text{C}$.

ENSAYOS

Identificación

Absorción infrarroja <460>. Proceder según se indica en *Identificación por medio de espectros de referencia*.

Determinación del pH <250>

Entre 3,5 y 5,5; determinado sobre una solución de aproximadamente 5 mg por ml, en agua libre de dióxido de carbono.

Sustancias relacionadas

[NOTA: mantener las soluciones en un baño de hielo hasta el momento de su uso].

Sistema cromatográfico - Proceder según se indica en *Valoración*, excepto que el caudal debe ser aproximadamente 2,0 ml por minuto y se debe programar el cromatógrafo del siguiente modo:

Tiempo	Solución A (%v/v)	Solución B (%v/v)	Etapas
0-40	49	51	Isocrático
40-49	49→30	51→70	Gradiente lineal
49-fin	30	70	Isocrático

Solución A - Solución de dietilamina al 1,5 %v/v, ajustada a pH 7,4 con ácido fosfórico. Filtrar y desgasificar.

Solución B - Metanol. Filtrar y desgasificar.

Fase móvil - Emplear mezclas variables de *Solución A* y *Solución B*, según se indica en *Sistema cromatográfico*. Hacer los ajustes necesarios (ver *Aptitud del sistema* en 100. *Cromatografía*).

Solución muestra - Disolver 10,0 mg de Sulfato de Vindesine en agua y diluir hasta 10,0 ml con el mismo solvente.

Solución estándar A - Diluir 1,0 ml de *Solución muestra* hasta 50,0 ml con agua.

Solución estándar B - Disolver 1,0 mg de Desacetilvinblastina SR-FA en agua, agregar 1,0 ml de *Solución muestra* y diluir hasta 50,0 ml con agua.

Solución estándar C - Diluir 1,0 ml de *Solución estándar A* hasta 200,0 ml con agua.

Aptitud del sistema (ver 100. *Cromatografía*) - Cromatografiar la *Solución estándar B* y registrar las respuestas de los picos según se indica en *Procedimiento*: el tiempo de retención para el pico de vindesine debe ser menor de 40 minutos; el factor de asimetría determinado a partir del pico de vindesine no debe ser mayor de 2,0; la resolución *R* entre los picos de vindesine y desacetilvinblastina no debe ser menor de 2,0.

Procedimiento - Inyectar por separado en el cromatógrafo volúmenes iguales (aproximadamente 200 μ l) de las *Soluciones estándar A* y *C* y la *Solución muestra*. Mantener la concentración final de la *Fase móvil* durante al menos dos veces el tiempo de retención del pico principal en el cromatograma obtenido a partir de la *Solución muestra*. Registrar los cromatogramas y medir las respuestas de todos los picos: a excepción del pico principal en el cromatograma obtenido a partir de la *Solución muestra*, la respuesta de ningún pico debe ser mayor que la mitad de la respuesta del pico principal obtenido con la *Solución estándar A* (1,0 %); y la suma de las respuestas de todos los picos, a excepción del pico principal, no debe ser mayor que la respuesta del pico principal obtenido con la *Solución estándar A* (2,0 %). Ignorar cualquier pico con una respuesta inferior que la del pico principal obtenido con la *Solución estándar C*.

Acetonitrilo

Sistema cromatográfico - Emplear un equipo para cromatografía de gases con un detector de ionización a la llama y una columna de 1,25 m \times 3,0 mm con fase estacionaria constituida por un copolímero de etilvinilbenceno-divinilbenceno. Mantener el inyector, la columna y el detector a 250, 170 y 250 $^{\circ}\text{C}$, respectivamente. Se debe emplear helio como gas transportador y el

caudal debe ser aproximadamente 60 ml por minuto.

Solución del estándar interno A - Diluir 500 mg de alcohol *n*-propílico hasta 100,0 ml con agua.

Solución del estándar interno B - Diluir 10,0 ml de *Solución del estándar interno A* hasta 50,0 ml con agua.

Solución estándar - Diluir 10,0 g de acetonitrilo hasta 100,0 ml con agua. Transferir 3,0 ml de esta solución a un matraz aforado de 50 ml, agregar 10,0 ml de *Solución del estándar interno A* y completar a volumen con agua.

Solución muestra - Disolver 40 mg de Sulfato de Vindesina en 1,0 ml de *Solución del estándar interno B*.

Aptitud del sistema (ver 100. *Cromatografía*) - Cromatografiar la *Solución estándar* y registrar las respuestas de los picos según se indica en *Procedimiento*: la resolución *R* entre los picos de acetonitrilo y alcohol *n*-propílico no debe ser menor de 1,5; el factor de asimetría para el pico de acetonitrilo no debe ser mayor de 1,6.

Procedimiento - Inyectar por separado en el cromatógrafo volúmenes iguales (aproximadamente 3 µl) de la *Solución estándar* y la *Solución muestra*, registrar los cromatogramas y medir las respuestas de todos los picos: no debe contener más de 1,5 % p/p de acetonitrilo.

Pérdida por secado

Calentar 9,00 mg de Sulfato de Vindesina a 200 °C, a razón de 5 °C por minuto, bajo corriente de nitrógeno a un caudal de 40 ml por minuto. Proceder por *Análisis termogravimétrico (ATG)*, según se indica en 20. *Análisis térmico*. No debe perder más de 10,0 % de su peso.

VALORACIÓN

[NOTA: mantener las soluciones en un baño de hielo hasta el momento de su uso].

Sistema cromatográfico - Emplear un equipo para cromatografía de líquidos con un detector ultravioleta ajustado a 270 nm y una columna de 15 cm × 4,6 mm con fase estacionaria constituida por octadecilsilano químicamente unido a partículas porosas de sílice de 5 µm de diámetro. El caudal debe ser aproximadamente 1,0 ml por minuto.

Fase móvil - Metanol y solución de dietilamina al 1,5 %v/v, ajustada a pH 7,4 con ácido fosfórico (62:38). Filtrar y desgasificar. Hacer los ajustes necesarios (ver *Aptitud del sistema* en 100. *Cromatografía*).

Preparación muestra - Pesar exactamente alrededor de 5,0 mg de Sulfato de Vindesina, transferir a un matraz aforado de 10 ml y disolver en agua.

Completar a volumen con el mismo solvente y mezclar.

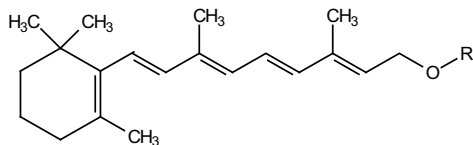
Preparación estándar A - Disolver y diluir una cantidad apropiada de Sulfato de Vindesina SR-FA con agua para obtener una solución de aproximadamente 0,50 mg por ml.

Preparación estándar B - Agregar 1,00 mg de Desacetilvinblastina SR-FA a 2,0 ml de *Solución estándar A*.

Aptitud del sistema (ver 100. *Cromatografía*) - Cromatografiar la *Preparación estándar B* y registrar las respuestas de los picos según se indica en *Procedimiento*: la resolución *R* entre los picos de vindesina y desacetilvinblastina no debe ser menor de 1,5; el factor de asimetría para el pico de vindesina no debe ser mayor de 2,0; la desviación estándar relativa para inyecciones repetidas no debe ser mayor de 1,5 %.

Procedimiento - Inyectar por separado en el cromatógrafo volúmenes iguales (aproximadamente 20 µl) de la *Preparación estándar A* y la *Preparación muestra*, registrar los cromatogramas y medir las respuestas de los picos principales. Calcular la cantidad en mg de C₄₃H₅₇N₅O₁₁S en la porción de Sulfato de Vindesina en ensayo.

VITAMINA A



R=H	C ₂₀ H ₃₀ O	PM: 286,5
R=CO-CH ₃	C ₂₂ H ₃₂ O ₂	PM: 328,5
R=CO-C ₂ H ₅	C ₂₃ H ₃₄ O ₂	PM: 342,5
R=CO-C ₁₅ H ₃₁	C ₃₆ H ₆₀ O ₂	PM: 524,9

Sinonimia - Palmitato de Retinol.

Definición - La Vitamina A refiere a un número de sustancias de estructura muy similar (incluyendo los isómeros (*Z*), que se encuentran en tejidos animales y que poseen actividad semejante). La sustancia principal y biológicamente más activa es aquella que posee todos sus enlaces en posición (*E*): todo-(*E*)-3,7-dimetil-9-(2,6,6-trimetilciclohex-1-enil)nona-2,4,6,8-tetra-en-1-ol (C₂₀H₃₀O). La vitamina A se emplea en forma de ésteres tales como acetato, propionato y palmitato. La expresión *éster de retinol sintético* se refiere a un éster de retinol sintético (acetato, propionato o palmitato) o una mezcla de ésteres de retinol sintético.

La actividad de la Vitamina A se debe expresar en equivalentes de retinol (ER). 1 mg de ER corresponde a la actividad de 1 mg de todo-(*E*)-retinol. La actividad de los otros ésteres de retinol se calcula estequiométricamente, de modo que 1 mg de ER de Vitamina A equivale a la actividad de:

- 1,147 mg de acetato de todo-(*E*)-retinol,
- 1,195 mg de propionato de todo-(*E*)-retinol,
- 1,832 mg de palmitato de todo-(*E*)-retinol.

Se emplean también las Unidades Internacionales (UI) para expresar la actividad de la Vitamina A. 1 UI de Vitamina A equivale a la actividad de 0,300 µg de todo-(*E*)-retinol. La actividad de los otros ésteres de retinol se calcula estequiométricamente, de modo que 1 UI de Vitamina A equivale a la actividad de:

- 0,344 µg de acetato de todo-(*E*)-retinol,
- 0,359 µg de propionato de todo-(*E*)-retinol,
- 0,550 µg de palmitato de todo-(*E*)-retinol,
- 1 mg de equivalente de retinol corresponde a 3333 UI.

Caracteres generales - El acetato de retinol se presenta como cristales de color amarillo pálido, con un punto de fusión de aproximadamente 60 °C. Cuando funde, el acetato de retinol, tiende a formar una masa sobreenfriada.

El propionato de retinol se presenta como un líquido oleoso pardo rojizo.

El palmitato de retinol es un sólido lipóideo amarillo claro, o si se funde, un líquido oleoso amarillo, con un punto de fusión de aproximadamente 26 °C.

Todos los ésteres de retinol son solubles o parcialmente solubles en etanol, miscibles con solventes orgánicos y prácticamente insolubles en agua. La Vitamina A y sus ésteres son muy sensibles a la acción del aire, luz, calor y los agentes oxidantes y ácidos.

Sustancia de referencia - Ésteres de retinol SR-FA.

CONSERVACIÓN

En envases inactivos de cierre perfecto.

ENSAYOS

[NOTA: efectuar la valoración y todos los ensayos tan rápidamente como sea posible, evitando la exposición a la luz actínica y al aire, a los agentes oxidantes, a los catalizadores de oxidación, como por ej., cobre, hierro), a los ácidos y al calor.

Identificación

Aplicar la siguiente técnica cromatográfica:

Fase estacionaria - Emplear una placa para cromatografía en capa delgada (ver 100. *Cromatografía*) recubierta con gel de sílice para cromatografía con indicador de fluorescencia, de 0,25 mm de espesor.

Fase móvil - Ciclohexano y éter (80:20).

Solución estándar - Preparar una solución de aproximadamente 0,01 mg de Ésteres de retinol SR-FA por µl (3,3 UI de cada éster por µl) en ciclohexano. Estabilizar con una solución de butilhidroxitolueno al 0,1 %.

Solución muestra - Preparar una solución de aproximadamente 3,3 UI de Vitamina A por µl en ciclohexano. Estabilizar con una solución de butilhidroxitolueno al 0,1 %.

Procedimiento - Aplicar por separado sobre la placa 3 µl de *Solución muestra* y 3 µl de *Solución estándar*. Dejar secar las aplicaciones y desarrollar los cromatogramas hasta que el frente del solvente haya recorrido aproximadamente tres cuartas partes de la longitud de la placa. Retirar la placa de la cámara, marcar el frente del solvente y dejar secar al aire. Examinar la placa bajo luz ultravioleta a 254 nm: el cromatograma obtenido a partir de la *Solución estándar* debe presentar las manchas individuales de los ésteres correspondientes. El orden de migración debe ser: acetato, propionato y palmitato de retinol. La composición de la *Solución muestra* se debe confirmar por la correspondencia de la o las manchas principales obtenidas a partir de la *Solución estándar*.

Límite de retinol

Fase estacionaria y Fase móvil - Proceder según se indica en *Identificación*.

Solución muestra - Preparar una solución de aproximadamente 330 UI de Vitamina A por μl en ciclohexano. Estabilizar con una solución de butilhidroxitolueno al 0,1 %.

Solución estándar - Agitar 1 ml de la *Solución muestra* con 20 ml de solución de hidróxido de tetrabutilamonio 0,1 M en alcohol isopropílico, durante 2 minutos y diluir a 100 ml con ciclohexano. Estabilizar con una solución de butilhidroxitolueno al 0,1 %.

Procedimiento - Aplicar por separado sobre la placa 3 μl de *Solución muestra* y 3 μl de *Solución estándar*. Dejar secar las aplicaciones y desarrollar los cromatogramas hasta que el frente del solvente haya recorrido aproximadamente tres cuartas partes de la longitud de la placa. Retirar la placa de la cámara, marcar el frente del solvente y dejar secar al aire. Examinar la placa bajo luz ultravioleta a 254 nm: a excepción de la mancha principal en el cromatograma obtenido a partir de la *Solución muestra*, ninguna mancha debe ser más intensa que la mancha principal obtenida con la *Solución estándar* (1 %). [NOTA: en el cromatograma obtenido a partir de la *Solución estándar* se debe observar sólo trazas o no se debe observar ninguna mancha correspondiente al éster de retinol.]

Sustancias relacionadas

Determinar el máximo de absorción de la solución empleada en el ensayo *Actividad* (ver 470. *Espectrofotometría ultravioleta y visible*). La solución debe presentar un máximo de absorción entre 325 y 327 nm. Medir las absorbancias A_λ a 300, 350 y 370 nm y calcular la relación A_λ/A_{326} para cada longitud de onda: ninguna de las relaciones A_λ/A_{326} debe ser mayor de:

0,593 a 300 nm.

0,537 a 350 nm,

0,142 a 370 nm.

ACTIVIDAD

Examinar por espectrofotometría de absorción ultravioleta (ver 470. *Espectrofotometría ultravioleta y visible*). Pesar exactamente entre 25 y 100 mg de Vitamina A, disolver en 5 ml de pentano y diluir con alcohol isopropílico hasta una concentración de 10 a 15 UI por ml. Determinar la absorbancia a la longitud de onda de máxima absorción, aproximadamente 326 nm. Calcular la actividad de la Vitamina A en Unidades Internacionales por g por la fórmula siguiente:

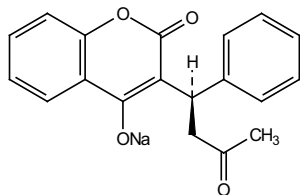
$$\frac{A_{326}V1.900}{100P}$$

en la cual A_{326} es la absorbancia a 326 nm, P es el peso de Vitamina A en g, V es el volumen total al que ha sido diluida la Vitamina A para dar una concentración de 10 a 15 UI por ml y 1.900 es el factor de conversión de la absorbancia específica de los ésteres de retinol en Unidades Internacionales por g.

ROTULADO

En el rótulo se debe indicar el número de Unidades Internacionales por g y el nombre del éster o ésteres.

WARFARINA SÓDICA



$C_{19}H_{15}NaO_4$

PM: 330,3

129-06-6

Definición - Warfarina Sódica es Sal sódica de 4-hidroxi-3-(3-oxo-1-fenilbutil)-2H-1-benzopirano-2-ona. Es un sólido amorfo o un clatrato cristalino. El clatrato puede presentarse principalmente como warfarina sódica y alcohol isopropílico, en una relación 2:1; este debe contener no menos de 8,0 por ciento y no más de 8,5 por ciento de alcohol isopropílico y debe contener no menos de 98,0 por ciento y no más de 102,0 por ciento de $C_{19}H_{15}NaO_4$, calculado sobre la sustancia anhidra y libre de solvente, y debe cumplir con las siguientes especificaciones.

Caracteres generales - Polvo amorfo o cristalino blanco. Se decolora en presencia de luz. Muy soluble en agua; fácilmente soluble en alcohol; muy poco soluble en cloroformo y éter.

Sustancias de referencia - Warfarina SR-FA. Impureza A de Warfarina SR-FA: 3-(*o*-hidroxifenil)-5-fenil-2-ciclohexen-1-ona.

CONSERVACIÓN

En envases inactivos bien cerrados.

ENSAYOS

Identificación

A - Absorción infrarroja <460>. *En fase sólida*. Emplear como muestra, el residuo de warfarina obtenido en el ensayo de *Identificación B*.

B - Disolver aproximadamente 100 mg de Warfarina Sódica en 25 ml de agua y ajustar con ácido clorhídrico hasta un pH menor a 3. Agitar la mezcla y dejar que coagule el precipitado. Filtrar la mezcla, lavar el precipitado con cuatro porciones de 5 ml de agua y secar al vacío sobre pentóxido de fósforo durante 4 horas: el residuo así obtenido debe fundir entre 157 y 167 °C, con un intervalo de fusión no mayor de 4 °C.

C - Una solución de Warfarina Sódica debe responder a los ensayos para *Sodio* <410>. El filtrado obtenido en el ensayo de *Identificación B* debe responder al ensayo a la llama para *Sodio* <410>.

Determinación del pH <250>

Entre 7,2 y 8,3, determinado sobre una solución 1 en 100.

Determinación de agua <120>

Titulación volumétrica directa. No más de 4,5 % para la forma amorfa y no más de 0,3 % para el clatrato cristalino.

Límite de metales pesados <590>

Disolver 4,0 g de Warfarina Sódica en 45 ml de agua, agregar 5 ml de ácido acético glacial y agitar hasta que se forme un precipitado. Filtrar y emplear 25 ml del filtrado, ajustando el pH con ácido acético glacial, si fuera necesario: no más de 0,001 %.

Absorbancia de la solución alcalina

Pesar exactamente alrededor de 1,25 g de Warfarina Sódica y disolver en 10 ml de una solución de hidróxido de sodio 1 en 20. Filtrar a través de una membrana filtrante y dentro de los 15 minutos siguientes, determinar la absorbancia de la solución, en una celda de 1 cm, a 385 nm con un espectrofotómetro, empleando solución de hidróxido de sodio 1 en 20 como blanco. La absorbancia de la solución no debe ser mayor de 0,1.

Pureza cromatográfica

Sistema cromatográfico - Emplear un equipo para cromatografía de líquidos con un detector ultravioleta ajustado a 260 nm y una columna de 25 cm × 4,6 mm con fase estacionaria constituida por grupos nitrilo químicamente unidos a partículas porosas de sílice de 3 a 10 μm de diámetro. El caudal debe ser aproximadamente 1,5 ml por minuto.

Fase móvil - Agua, acetonitrilo y ácido acético glacial (68:32:1). Filtrar y desgasificar. Hacer los ajustes necesarios (ver *Aptitud del sistema* en 100. *Cromatografía*).

Diluyente - Agua y metanol (75:25).

Solución estándar - Pesar exactamente alrededor de 24 mg de Warfarina SR-FA y 24 mg de Impureza A de Warfarina SR-FA y transferir a un matraz aforado de 200 ml. Agregar 4,0 ml de hidróxido de sodio 0,1 N, 50 ml de metanol y disolver. Completar a volumen con agua y mezclar. Transferir 10,0 ml de esta solución a un matraz aforado de 200 ml, completar a volumen con *Diluyente* y mezclar. Transferir 20,0 ml de esta solución a un matraz aforado de 50 ml, completar a volumen con *Diluyente* y mezclar.

Solución muestra - Pesar exactamente alrededor de 80 mg de Warfarina Sódica, transferir a un matraz aforado de 100 ml y disolver en *Diluyente*. Completar a volumen con *Diluyente* y mezclar.

Aptitud del sistema (ver 100. *Cromatografía*) - Cromatografiar la *Solución estándar* y registrar las

respuestas de los picos según se indica en *Procedimiento*: la resolución R entre los picos de warfarina e impureza A de warfarina no debe ser menor de 3; los tiempos de retención relativos para warfarina y para impureza A de warfarina deben ser 1,0 y 1,2, respectivamente; la desviación estándar relativa para inyecciones repetidas no debe ser mayor de 5,0 %.

Procedimiento - Inyectar por separado en el cromatógrafo volúmenes iguales (aproximadamente 50 μ l) de la *Solución estándar* y la *Solución muestra*, registrar los cromatogramas y medir las respuestas de todos los picos. Calcular el porcentaje de cada impureza en la porción de Warfarina Sódica en ensayo, relacionando la respuesta de cada impureza individual con la respuesta del pico de warfarina obtenido con la *Solución estándar*. No debe contener más de 0,3 % de cualquier impureza individual y no más de 1,0 % de impurezas totales.

Contenido de alcohol isopropílico (para el clatrato cristalino)

Sistema cromatográfico - Emplear un equipo para cromatografía de gases con un detector de ionización a la llama y una columna de 1,8 m \times 4 mm con un soporte constituido por un copolímero de estireno-divinilbenceno con un área superficial nominal no menor de 50 m² por g y un diámetro de poro promedio de 0,3 a 0,4 μ m, de malla N° 80 a 100. Mantener la columna, el inyector y el detector a 140, 200 y 250 °C, respectivamente. Emplear nitrógeno como gas transportador, el caudal debe ser aproximadamente 40 ml por minuto.

Solución del estándar interno - Transferir 2 ml de alcohol *n*-propílico a un matraz aforado de 100,0 ml y completar a volumen con agua.

Solución estándar - Pesar exactamente alrededor de 1,6 g de alcohol isopropílico, transferir a un matraz aforado de 100 ml, completar a volumen con agua y mezclar. Transferir 10,0 ml de esta solución a un matraz aforado de 100 ml, agregar 10,0 ml de *Solución del estándar interno*, completar a volumen con agua y mezclar para obtener una solución de aproximadamente 1,6 mg de alcohol isopropílico por ml.

Solución muestra - Pesar exactamente alrededor de 1,85 g de Warfarina Sódica, transferir a un matraz aforado de 100 ml y disolver en aproximadamente 50 ml de agua. Agregar 10,0 ml de *Solución del estándar interno*, completar a volumen con agua y mezclar.

Aptitud del sistema (ver 100. *Cromatografía*) - [NOTA: la temperatura de la columna puede variar para que se cumplan los siguientes parámetros]. Cromatografiar la *Solución estándar* y registrar las

respuestas de los picos según se indica en *Procedimiento*: la resolución R entre los picos de alcohol *n*-propílico y alcohol isopropílico no debe ser menor de 2,0; el factor de asimetría para el pico de alcohol isopropílico no debe ser mayor de 1,5; la desviación estándar relativa del cociente entre las respuestas de los picos de alcohol isopropílico y de alcohol *n*-propílico no debe ser mayor de 2,0 %.

Procedimiento - Inyectar por separado en el cromatógrafo volúmenes iguales (aproximadamente 5 μ l) de la *Solución estándar* y la *Solución muestra*, registrar los cromatogramas y medir las respuestas de los picos principales. Calcular el porcentaje de alcohol isopropílico en la porción de Warfarina Sódica en ensayo, relacionando las respuestas del pico de alcohol isopropílico y del estándar interno, obtenidas a partir de la *Solución muestra* y la *Solución estándar*.

Impurezas orgánicas volátiles <520>

Método I.

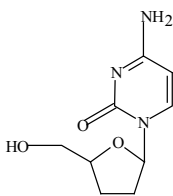
VALORACIÓN

Pesar exactamente alrededor de 100 mg de Warfarina Sódica, disolver en hidróxido de sodio 0,01 M y diluir hasta 100 ml con el mismo solvente. Diluir 10,0 ml de esta solución a 100 ml con hidróxido de sodio 0,01 M. Diluir 10,0 ml de esta solución a 100 ml con hidróxido de sodio 0,01 M. Medir la absorbancia de esta solución a 308 nm. Calcular el contenido en C₁₉H₁₅NaO₄, empleando como coeficiente de extinción específica E (1 %, 1 cm) un valor de 431.

ROTULADO

Indicar en el rótulo si la Warfarina Sódica es amorfa o cristalina.

ZALCITABINA



$C_9H_{13}N_3O_3$ PM: 211,2 7481-89-2

Definición - Zalcitabina es 2',3'-Dideoxicitidina. Debe contener no menos de 98,0 por ciento y no más de 102,0 por ciento de $C_9H_{13}N_3O_3$, calculado sobre la anhidra y debe cumplir con las siguientes especificaciones.

Caracteres generales - Polvo cristalino blanco o casi blanco. Soluble en agua y metanol; moderadamente soluble en acetonitrilo, alcohol, cloroformo y cloruro de metileno; poco soluble en ciclohexano.

Sustancias de referencia - Zalcitabina SR-FA. Impureza A de Zalcitabina SR-FA: 2',3'-Didehidro-2',3'-dideoxicitidina.

CONSERVACIÓN

En envases inactivos de cierre perfecto.

ENSAYOS

Precaución - Manipular la Zalcitabina con sumo cuidado, evitando su inhalación y el contacto con la piel.

Identificación

A - Absorción infrarroja <460>. En fase sólida.

B - Examinar los cromatogramas obtenidos en *Valoración*. El tiempo de retención del pico principal en el cromatograma obtenido a partir de la *Preparación muestra* se debe corresponder con el obtenido en la *Preparación estándar*.

C - Aplicar la siguiente técnica cromatográfica.

Fase estacionaria - Emplear una placa para cromatografía en capa delgada (ver 100. *Cromatografía*) recubierta con gel de sílice para cromatografía con indicador de fluorescencia, de 0,25 mm de espesor.

Fase móvil - Emplear la fase inferior transparente de una mezcla de alcohol, diclorometano y agua (3:2:2).

Diluyente - Metanol y agua (1:1).

Solución estándar - Preparar una solución de Zalcitabina SR-FA en *Diluyente* de aproximadamente 50 mg por ml.

Solución muestra - Preparar una solución de Zalcitabina en *Diluyente* de aproximadamente 50 mg por ml.

Procedimiento - Aplicar por separado sobre la placa 10 μ l de la *Solución estándar* y 10 μ l de la *Solución muestra*. Dejar secar las aplicaciones y desarrollar los cromatogramas hasta que el frente del solvente haya recorrido aproximadamente tres cuartas partes de la longitud de la placa. Retirar la placa de la cámara, marcar el frente del solvente y dejar secar. Examinar la placa bajo luz ultravioleta a 254 nm: el valor de R_f de la mancha principal en el cromatograma obtenido a partir de la *Solución muestra* se debe corresponder con el obtenido en la *Solución estándar*.

Determinación de la rotación óptica <170>

Rotación específica: Entre +73° y +77°.

Solución muestra: 7 mg por ml, en agua.

Determinación de agua <120>

Titulación volumétrica directa. No más de 0,3%.

Determinación del residuo de ignición <270>

No más de 0,1 %.

Pureza cromatográfica

Sistema cromatográfico, Solución reguladora de fosfato, Fase móvil, Diluyente, Solución de resolución y Aptitud del sistema - Proceder según se indica en *Valoración*.

Solución estándar - Emplear la *Preparación estándar*.

Solución muestra - Emplear la *Preparación muestra*.

Procedimiento - Inyectar en el cromatógrafo aproximadamente 20 μ l de la *Solución muestra*. Registrar los cromatogramas y medir las respuestas de todos los picos. Calcular el porcentaje de cada impureza individual en la porción de Zalcitabina en ensayo, en relación a la suma de las repuestas de todos los picos. No debe contener más de 0,3 % de ninguna impureza individual y la suma de todas las impurezas no debe ser mayor de 2,0 %.

Límite de metales pesados <590>

Método II. No más de 0,002 %.

Impurezas comunes <510>

Solución muestra: 50 mg por ml en una mezcla de metanol y agua (1:1).

Solución estándar: emplear una mezcla de metanol y agua (1:1) como solvente.

Fase móvil: Emplear la fase inferior transparente de una mezcla de alcohol, diclorometano y agua (3:2:2).

Revelador: 1.

VALORACIÓN

Sistema cromatográfico - Emplear un equipo para cromatografía de líquidos con un detector ultravioleta ajustado a 270 nm y una columna de 15 cm × 4,6 mm con fase estacionaria constituida por octadecilsilano químicamente unido a partículas porosas de sílice de 3 a 10 µm de diámetro. El caudal debe ser aproximadamente 1,0 ml por minuto.

Solución reguladora de fosfato - Transferir 3,4 g de fosfato monobásico de potasio y 4,4 g de fosfato dibásico de potasio a un recipiente apropiado. Disolver y diluir a un litro con agua y ajustar a pH $6,80 \pm 0,05$, si fuera necesario, con una solución de hidróxido de potasio 1 en 10 o con ácido fosfórico diluido. Completar a volumen con agua y mezclar.

Fase móvil - Solución reguladora de fosfato y acetonitrilo (97:3). Filtrar y desgasificar. Hacer los ajustes necesarios (ver *Aptitud del sistema* en 100. *Cromatografía*).

Diluyente - Acetonitrilo y agua (3 en 100).

Solución de resolución - Disolver cantidades apropiadas de Zalcitabina SR-FA e Impureza A de Zalcitabina SR-FA en *Diluyente* y diluir cuantitativamente y en etapas, si fuera necesario, con el mismo solvente para obtener una solución de aproximadamente 0,024 mg de cada una por ml.

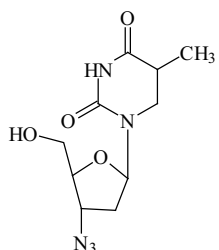
Preparación estándar - Disolver una cantidad exactamente pesada de Zalcitabina SR-FA en *Diluyente* para obtener una solución de aproximadamente 0,5 mg por ml.

Preparación muestra - Pesar exactamente alrededor de 100 mg de Zalcitabina, transferir a un matraz aforado de 200 ml, disolver en *Diluyente*, completar a volumen con el mismo solvente y mezclar.

Aptitud del sistema (ver 100. *Cromatografía*) - Cromatografiar la *Solución de resolución* y registrar las respuestas de los picos según se indica en *Procedimiento*: la resolución *R* entre los picos de zalcitabina e impureza A de zalcitabina no debe ser menor de 2,0. Cromatografiar la *Preparación estándar* y registrar las respuestas de los picos según se indica en *Procedimiento*: el factor de asimetría para el pico de zalcitabina no debe ser mayor de 1,5; la desviación estándar relativa para inyecciones repetidas no debe ser mayor de 2,0 %.

Procedimiento - Inyectar por separado en el cromatógrafo volúmenes iguales (aproximadamente 20 µl) de la *Preparación estándar* y la *Preparación muestra*, registrar los cromatogramas y medir las respuestas de los picos principales. Calcular la cantidad de C₉H₁₃N₃O₃ en la porción de Zalcitabina en ensayo.

ZIDOVUDINA



$C_{10}H_{13}N_5O_4$

PM: 267,2

30516-87-1

Sinonimia - AZT.

Definición - Zidovudina es 3'-Azido-3'-deoxitimidina. Debe contener no menos de 97,0 por ciento y no más de 102,0 por ciento de $C_{10}H_{13}N_5O_4$, calculado sobre la sustancia anhidra y debe cumplir con las siguientes especificaciones.

Caracteres generales - Polvo blanco a amarillento. Funde aproximadamente a 124 °C. Soluble en alcohol; moderadamente soluble en agua.

Presenta polimorfismo.

Sustancias de referencia - Zidovudina SR-FA. Impureza A de Zidovudina SR-FA: 3'-cloro-3'-desoxitimidina. Impureza B de Zidovudina SR-FA: timina.

CONSERVACIÓN

En envases inactivos de cierre perfecto.

ENSAYOS

Identificación

A - Absorción infrarroja <460>. *En fase sólida.*

B - Examinar los cromatogramas obtenidos en *Valoración*. El tiempo de retención del pico principal en el cromatograma obtenido a partir de la *Preparación muestra* se debe corresponder con el obtenido con la *Preparación estándar*.

Determinación de la rotación óptica <170>

Rotación específica: Entre + 60,5° y + 63°.

Solución muestra: 10 mg por ml, en alcohol.

Determinación de agua <120>

Titulación volumétrica directa. No más de 1,0 %.

Determinación del residuo de ignición <270>

No más de 0,25 %.

Pureza cromatográfica

ENSAYO A

Fase estacionaria - Emplear una placa para cromatografía en capa delgada (ver 100. *Cromatografía*) recubierta con gel de sílice para cromatografía con indicador de fluorescencia, de 0,25 mm de espesor.

Fase móvil - Cloroformo y metanol (9:1).

Solución estándar A - Transferir 50 µl de la *Solución muestra* a un matraz aforado de 10ml y completar a volumen con metanol (0,5 %).

Solución estándar B - Transferir 30 µl de la *Solución muestra* a un matraz aforado de 10 ml y completar a volumen con metanol (0,3 %).

Solución estándar C - Transferir 10 µl de la *Solución muestra* a un matraz aforado de 10 ml y completar a volumen con metanol (0,1 %).

Solución I de trifenilmetanol - Disolver una cantidad exactamente pesada de trifenilmetanol en metanol para obtener una solución de aproximadamente 0,1 mg por ml (0,5 %).

Solución II de trifenilmetanol - Transferir 15 µl de la *Solución I* a un matraz aforado de 25 ml y completar con metanol (0,3 %).

Solución III de trifenilmetanol - Transferir 4 µl de la *Solución I* a un matraz aforado de 20 ml y completar con metanol (0,1 %).

Solución muestra - Disolver una cantidad exactamente pesada de Zidovudina en metanol para obtener una solución de aproximadamente 20 mg por ml.

Revelador - Emplear una mezcla de 0,5 g de carbazol en 95 ml de alcohol y 5 ml de ácido sulfúrico.

Procedimiento - Aplicar por separado sobre la placa 20 µl de la *Solución muestra* y 20 µl de cada una de las *Soluciones estándar A, B y C* y de las *Soluciones I, II y III de trifenilmetanol*. Dejar secar las aplicaciones y desarrollar los cromatogramas hasta que el frente del solvente haya recorrido aproximadamente tres cuartas partes de la longitud de la placa. Retirar la placa de la cámara, marcar el frente del solvente y dejar que el solvente se evapore. Examinar la placa bajo luz ultravioleta a 254 nm: comparar las intensidades de cualquier mancha secundaria observada en el cromatograma de la *Solución muestra* con las intensidades de las manchas principales en los cromatogramas obtenidos con las *Soluciones estándar*. Ninguna mancha secundaria en el cromatograma obtenido a partir de la *Solución muestra* debe ser mayor en tamaño e intensidad que la mancha principal obtenida con la *Solución estándar A* (0,5 %) y la suma de las intensidades de todas las manchas secundarias en el cromatograma obtenido a partir de la *Solución muestra* no debe ser mayor de 3,0 %. Pulverizar la placa con *Revelador*, calentar durante 10 minutos a 120 °C. Comparar las intensidades de cualquier otra mancha secundaria observada en el cromatograma de la *Solución muestra* con las intensidades de las manchas principales en los cromatogramas obtenidos con las *Soluciones estándar* y la mancha correspondiente a trifenilmetanol (con un R_f de

aproximadamente 2,3 relativo al R_f de Zidovudina) con las *Soluciones de trifenilmetanol*. Ninguna mancha correspondiente a trifenilmetanol en el cromatograma obtenido a partir de la *Solución muestra* debe ser más intensa que la mancha obtenida en el cromatograma de la *Solución I de trifenilmetanol* (0,5 %), ninguna mancha secundaria (exceptuando a la de trifenilmetanol) en el cromatograma obtenido a partir de la *Solución muestra* debe ser mayor en tamaño e intensidad que la mancha principal obtenida con la *Solución estándar A* (0,5 %) y la suma de las intensidades de las manchas secundarias en el cromatograma obtenido a partir de la *Solución muestra* no debe ser mayor de 3,0 %.

ENSAYO B

Sistema cromatográfico, Fase móvil, Solución madre del estándar, Preparación estándar y Aptitud del sistema - Proceder según se indica en *Valoración*.

Solución muestra - Emplear la *Preparación muestra* obtenida según se indica en *Valoración*.

Procedimiento - Proceder según se indica en *Valoración*. Calcular el porcentaje de cada impureza en la porción de Zidovudina en ensayo, en relación a la suma de las respuestas de todos los picos. No debe contener más de 1,0 % de Impureza A de Zidovudina y no más de 2,0 % de Impureza B de Zidovudina y la suma de todas las impurezas del *Ensayo A* y el *Ensayo B* no debe ser mayor de 3,0 %.

Impurezas orgánicas volátiles <520>

Método III.

Solvente: dimetilsulfóxido.

VALORACIÓN

Sistema cromatográfico - Emplear un equipo para cromatografía de líquidos con un detector ultravioleta ajustado a 265 nm y una columna de 25 cm × 4,0 mm con fase estacionaria constituida por octadecilsilano químicamente unido a partículas porosas de sílice de 3 a 10 μm de diámetro y un guardacolumna de 1,5 cm × 3,2 mm con la misma fase estacionaria. El caudal debe ser aproximadamente 1,0 ml por minuto.

Fase móvil - Agua y metanol (80:20). Filtrar y desgasificar. Hacer los ajustes necesarios (ver *Aptitud del sistema* en 100. *Cromatografía*).

Solución madre del estándar - Disolver una cantidad exactamente pesada de Zidovudina SR-FA en metanol y diluir cuantitativamente y en etapas, si fuera necesario, con metanol para obtener una solución con una concentración de aproximadamente 1,0 mg por ml.

Solución madre de Impureza A de Zidovudina - Disolver una cantidad exactamente pesada de Impureza A de Zidovudina SR-FA en metanol y diluir cuantitativamente y en etapas, si fuera necesario, con metanol para obtener una solución con una concentración de aproximadamente 0,1 mg por ml.

Solución madre de Impureza B de Zidovudina - Pesar exactamente alrededor de 20 mg de Impureza B de Zidovudina SR-FA, transferir a un matraz aforado de 100 ml, agregar 75 ml de metanol, sonicar durante 15 minutos, completar a volumen con metanol y mezclar.

Preparación estándar - Transferir 10,0 ml de *Solución madre del estándar*, 1,0 ml de *Solución madre de Impureza A de Zidovudina* y 1,0 ml de *Solución madre de Impureza B de Zidovudina* a un matraz aforado de 100 ml, completar a volumen con metanol y mezclar.

Preparación muestra - Pesar exactamente alrededor de 100 mg de Zidovudina, transferir a un matraz aforado de 100 ml y disolver con metanol. Completar a volumen con el mismo solvente y mezclar. Transferir 10,0 ml de esta solución a un matraz aforado de 100 ml, completar a volumen con metanol y mezclar.

Aptitud del sistema (ver 100. *Cromatografía*) - Cromatografiar la *Preparación estándar* y registrar las respuestas de los picos según se indica en *Procedimiento*: los tiempos de retención relativos deben ser aproximadamente 0,25 para impureza B de zidovudina, 1,0 para zidovudina, y 1,17 para impureza A de zidovudina; la resolución R entre los picos de zidovudina y de impureza A de zidovudina no debe ser menor de 1,4; el factor de asimetría no debe ser mayor de 1,5; la desviación estándar relativa para inyecciones repetidas no debe ser mayor de 2,0 %.

Procedimiento - Inyectar por separado en el cromatógrafo volúmenes iguales (aproximadamente 10 μl) de la *Preparación estándar* y la *Preparación muestra*, registrar los cromatogramas y medir las respuestas de los picos principales. Calcular la cantidad de $C_{10}H_{13}N_5O_4$ en la porción de Zidovudina en ensayo.